Synthese von 6α-Bis (2-chlorethyl) amino-1,3,5 (10)-estratrien-3, 17ß-diol als potentiell mammatropes Antineoplastikum

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Eberhard Christ
aus Elgerhausen

1981

81 274

Synthese von 6α-Bis (2-chlorethyl) amino-1,3,5 (10)-estratrien-3, 17ß-diol als potentiell mammatropes Antineoplastikum

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Eberhard Christ
aus Elgerhausen

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 1981
Dekan: Professor Dr. E. Reinhard
1. Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. H. Hamacher
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff

Die vorliegende Arbeit wurde im September 1977 unter Anleitung von Herrn Privat-Dozent Dr. H. Hamacher am Teilbereich Pharmazie der Fakultät für Chemie und Pharmazie begonnen und im März 1981 abgeschlossen.

Für die wertvollen Anregungen und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit danke ich Herrn Privat-Dozent Dr. H. Hamacher sehr herzlich.

Gleichzeitig möchte ich dem ehemaligen Direktor des pharmazeutischen Instituts, Herrn Professor H. Auterhoff, für die Förderung der Arbeit sehr herzlich danken.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Übersichtsschema des Synthesewegs (Schema 2)	9
3.	Versuche zur Synthese von 3,17β-Bis(benzyloxy)-1,3,5(10)-estratrien-6-on (8)	12
3.1	Einführung der Ketofunktion in das Estradiol (1)	12
3.1.1	Darstellung des 1,3,5(10)-estratrien-3,17β-diol-diacetat (2)	12
3.1.2	Darstellung des 3,17β-Dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-6-on-diacetat (3)	15
3.1.3	Darstellung des 3,17β-Dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-6-on (4)	17
3.2	Synthese einer Modellsubstanz	20
3.2.1	Darstellung des 3-Benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol (5)	21
3.2.2	Darstellung des 3,17β-Bis(benzyloxy)-1,3,5(10)-estratrien (6)	24
3.3	Versuche zur Einführung der Schutzgruppen in die Ketoverbindung 4	26
3.3.1	Darstellung des 3-Benzyloxy-17β-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-6-on (7)	26
3.4	Versuche zur Oxidation des Estradioldibenzyl-ether (6) am C-6	29
4.	Einführung der Aminofunktion	31
4.1	Versuche zur Umwandlung der Ketoverbindung 7 in 6ξ-Amino-3-benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol	31
4.1.1	Darstellung von 3-Benzyloxy-17β-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-6-onoxim (9)	31
4.1.2	Versuche zur Reduktion von 9	33
4.2	Variation der Hydroxylschutzgruppen	35
4.2.1	Versuche zur Oximbildung aus 3,17β-Dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-6-on-diacetat (3)	35
4.2.1.1	Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin	35
4.2.1.2	Umsetzung von 3 mit Hydroxylaminhydrochlorid in Ethanol	37

		Seite
4.2.2	Reduktion zum 6α-Amino-1,3,5(10)-estratrien-3,17-diol-17β-acetat (14)	40
5.	Einführung der Stickstofflostgruppierung	46
5.1	Hydroxyethylierung von 14	46
5.1.1	Umsetzung von 14 mit Oxiran	46
5.1.2	Versuche zur Abspaltung der phenolischen Hydroxyethylgruppe von 15	49
5.2	Versuche zur selektiven Einführung der Benzyletherschutzgruppe unter Erhalt der primären Aminogruppe	49
5.2.1	Acetylierung von 14	50
5.2.2	Darstellung von 6α-Acetamido-3-benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ylacetat (18)	52
5.2.3	Darstellung von 6α-Acetamido-3-benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol (19)	55
5.2.4	Hydrolyse der Säureamidgruppe in 18 und 19 zum 6α-Amino-3-benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol (20)	58
5.3	Umwandlung der Aminoverbindung 20 in 6α-Bis(2-chlorethyl)amino-1,3,5(10)-estratrien-3,17β-diol (23)	61
5.3.1	Hydroxylierung von 20 zum 6α-Bis(2-hydroxyethyl)-amino-3-benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol (21)	61
5.3.2	Chlorierung des Hydroxyethylierungsproduktes	63
5.3.3	Abspaltung der Schutzgruppe von 22	66
	Zusammenfassung	70
	Beschreibung der Versuche	75
	Literaturverzeichnis	108

1. Einleitung

Trotz beachtlicher Fortschritte in der Chemotherapie maligner Erkrankungen während der beiden letzten Jahrzehnte besteht aus folgenden Gründen nach wie vor ein dringender Bedarf an neuen antineoplastisch wirkenden Substanzen:

nur ein Teil der über einhundert bekannten Tumorarten erwies sich gegenüber einer Chemotherapie als ausreichend sensitiv[1].

der therapeutische Index, d.h. die Selektivität der zytotoxischen Wirkung auf die Tumorzelle ist bei der Mehrzahl der verfügbaren tumorhemmenden Substanzen niedrig.

die Resistenzbildungsquote nahezu aller malignen Neoplasien gegenüber den zur Therapie verwendeten Antineoplastika ist hoch.

Die Suche nach neuen therapeutisch nutzbaren Wirkstoffen gegen den Krebs erfolgt im wesentlichen nach zwei unterschiedlichen Konzepten. Einerseits wird in groß angelegten screening Programmen mehr oder weniger wahllos eine große Zahl synthetischer Verbindungen oder Substanzen natürlicher Herkunft in systematisch ausgewählten Modellversuchen auf tumorhemmende Eigenschaften geprüft. Andrerseits versucht man auf der Basis molekularbiologischer Erkenntnisse neue Wirkprinzipien zur Tumorbehandlung zu entwickeln oder bekannte durch gezielte Variation verfügbarer Antineoplastika zu verbessern.

Im Hinblick auf das zuletzt genannte Konzept einer rationellen Wirkstofforschung haben sich aus den Erkenntnissen über den molekularbiologischen Wirkungsmechanismus der Steroidhormone[2] und

---

1 E.S. Newlands, Br.J.Radiol. 51, 756 (1978)

2 E.V. Jensen und H.J. Jacobsen, Recent Prog Horm.Res. 18, 387 (1962)

über das Vorkommen spezifischer Rezeptoren in bestimmten Tumoren[3] neue Ansatzpunkte für die Entwicklung organotroper Antineoplastika nach dem Carrierprinzip ergeben.

Schon seit 1965 ist bekannt, daß Östrogenrezeptoren nicht nur in den normalen Zielorganen, sondern auch in bestimmten Mammatumoren von Ratten vorkommen[3]. Die Frage nach der Existenz von Östrogenrezeptoren beim Menschen ist aber in den letzten Jahren von zahlreichen Autoren weniger im Hinblick auf eine potentielle Zytostatikatherapie nach dem Carrierprinzip, denn aus diagnostischer Sicht untersucht worden. So konnten Heuson und Leclerq[4] am Mammakarzinom der Frau in 84 % der primären und in 79 % der metastasierenden Tumoren die spezifischen Östrogenrezeptoren nachweisen.

Es liegt also der Versuch nahe, östrophile Trägermoleküle, d.h. Verbindungen mit hoher Affinität zum Östrogenrezeptor, mit funktionellen zytotoxischen Gruppen zu verknüpfen, um letztere unter Ausnutzung des hormonspezifischen Verhaltens der Carrier an der DNS des Zielorgans anzureichern. Auf diese Weise sollten sich wirksame Antineoplastika speziell gegen östrogenrezeptorhaltige Mammakarzinome und weibliche Genitalkarzinome erhalten lassen.

Als zytotoxisch wirksamer Rest wurde in der vorliegenden Arbeit die alkylierende Stickstofflostgruppe ausgewählt. Der Mechanismus der zytotoxischen Wirkung beruht nach Auffassung verschiedener Autoren[5,6] im wesentlichen auf einer in vitro Alkylierung nukleophiler Zentren von Pyridin- und Purinbasen der Desoxyribonukleinsäure. Die stärkere antineoplastische Wirkung von Bis-(2-chlorethyl)amino- im Vergleich zu entsprechenden Mono(2-chlor-

---

3 E.V. Jensen, M. Numata, P.J. Brecher und E.R. De Sombre, in: "The Biochemistry of Steroid Hormone Action", Biochem.Soc.Symp. No. 32, London 1970. Herausgeber: R.M.S. Smellic, Acad.Press, London, New York 1971

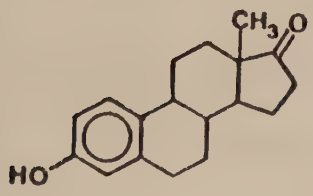
4 G. Leclerq, J.C. Heuson, Curr.Probl.Cancer 1 (6), 3 (1976)

5 T.A. Connors, Fortschr.Chem.Forsch. 52, 141 (1974)

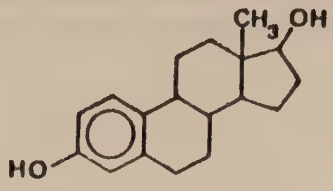
6 R. Shapiro, Ann.N.Y.Acad.Sci. 163, 624 (1969), ref. in: Chemotherapie von Tumoren. Von W.E.G. Müller, Verlag Chemie, Weinheim 1975

ethyl)aminoverbindungen wird auf den möglichen Vernetzungseffekt (cross-link) der bifunktionellen Lostverbindungen zurückgeführt. Die beiden funktionellen Gruppen können mit zwei verschiedenen Stellen innerhalb eines Desoxyribonukleinsäurestranges (intramolekular) oder mit je einem nukleophilen Zentrum in den paarweise angeordneten Komplementärsträngen (intermolekular) reagieren.

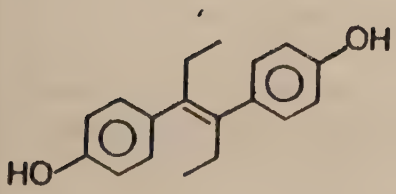
Als Trägermolekül kommen neben den östrogenen Hormonen Estron und Estradiol auch einige synthetische Östrogene wie Diethylstilbestrol und Hexestrol in Frage, die alle eine hohe Bindungsaffinität zum Östrogenrezeptor zeigen.



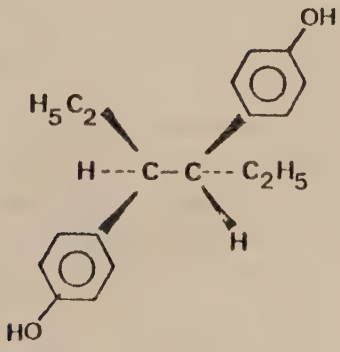
Estron



Estradiol



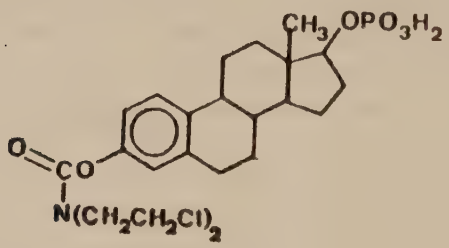
Diethylstilbestrol



Hexestrol

Wichtig für die Bindung an den Rezeptor sind neben der Konformation des Moleküls die beiden freien Hydroxylgruppen, deren Abstand voneinander durch die Bindungsstellen am Rezeptor festgelegt ist. Durch Veretherung der phenolischen Hydroxylgruppe beim Estradiol zum Beispiel nimmt die Rezeptoraffinität stark ab. Die bisher vorliegenden Struktur-Rezeptoraffinitätsbeziehungen zeigen aber, daß Änderungen an östrogenwirksamen Molekülen möglich sind, ohne daß ihr spezifisches Bindungsvermögen verloren geht[7,8].

In den meisten bisher synthetisierten zytotoxischen Östrogenderivaten ist die Wirkgruppe als Ester mit den Hydroxylgruppen des Trägermoleküls verbunden. Ein bereits im Handel befindliches Präparat ist das Estramustinphosphat, welches aber beim Mammakarzinom keine signifikante Wirkung zeigt, beim Prostatakarzinom dagegen mit Erfolg Verwendung findet[9].



Estramustinphosphat

Bei Verbindungen dieser Art besteht die Gefahr, daß die zytotoxische Gruppe bereits vor Erreichen der betreffenden Zielorgane und damit der rezeptorhaltigen Tumorzelle durch Arzneimittel metabolisierende Enzyme des Organismus oder spontan abgespalten wird und damit die selektive Wirkung verloren geht.

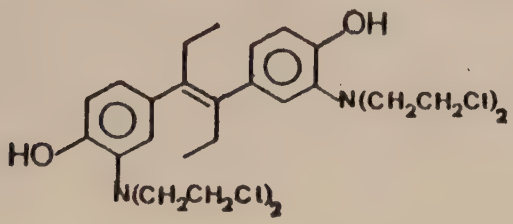
---

7 S.G. Korenmann, Steroids 13, 163 (1969)

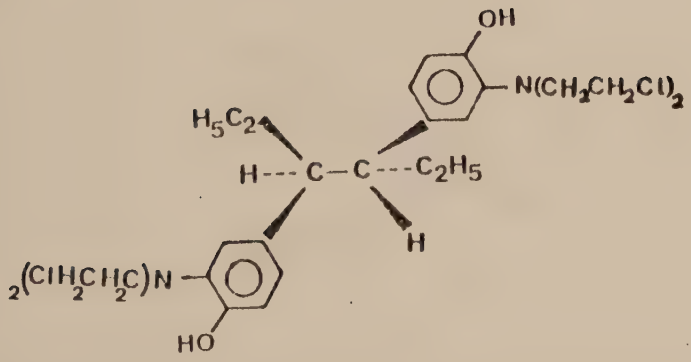
8 K. Ponsold, J. Draffehn und B. Schönecker, Pharmazie 32 (10), 596 (1977)

9 G. Leclerq, J.C. Heuson und M.-C. Deboel, Eur.J.Drug Metabol. Pharmakokin. 1976, 77

Von Hamacher wurden lostsubstituierte Diethylstilbestrol-, Hexestrol- und Estronderivate synthetisiert[10,11], in denen die Hydroxylgruppen der Carriermoleküle frei und die Wirkgruppen durch schwer angreifbare C-N-Bindungen mit dem Träger verknüpft sind. Die Rezeptoraffinität der Diethylstilbestrol-



und der Hexestrolverbindung



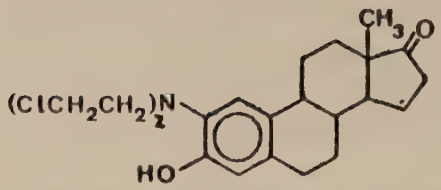
ist um den Faktor 10^4 kleiner als die des Estradiols,

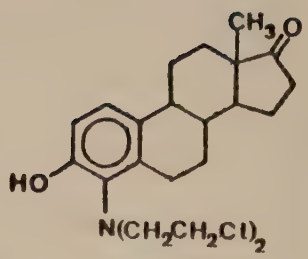
---

10 H. Hamacher, Arch.Pharm (Weinheim, Ger.), 311, 184 (1978)

11 H. Hamacher, Arzneim.Forsch. 29 (1), 463 (1979)

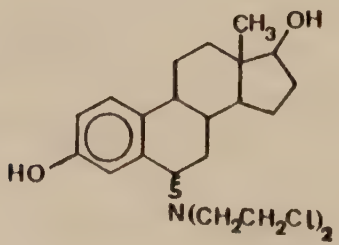
bei den Estronverbindungen





um den Faktor 10^1 bis 10^2 kleiner als die des Estrons.

Ziel dieser Arbeit war die Darstellung des Estradiolderivats 6ξ-Bis(2-chlorethyl)amino-1,3,5(10)-estratrien-3,17-diol.

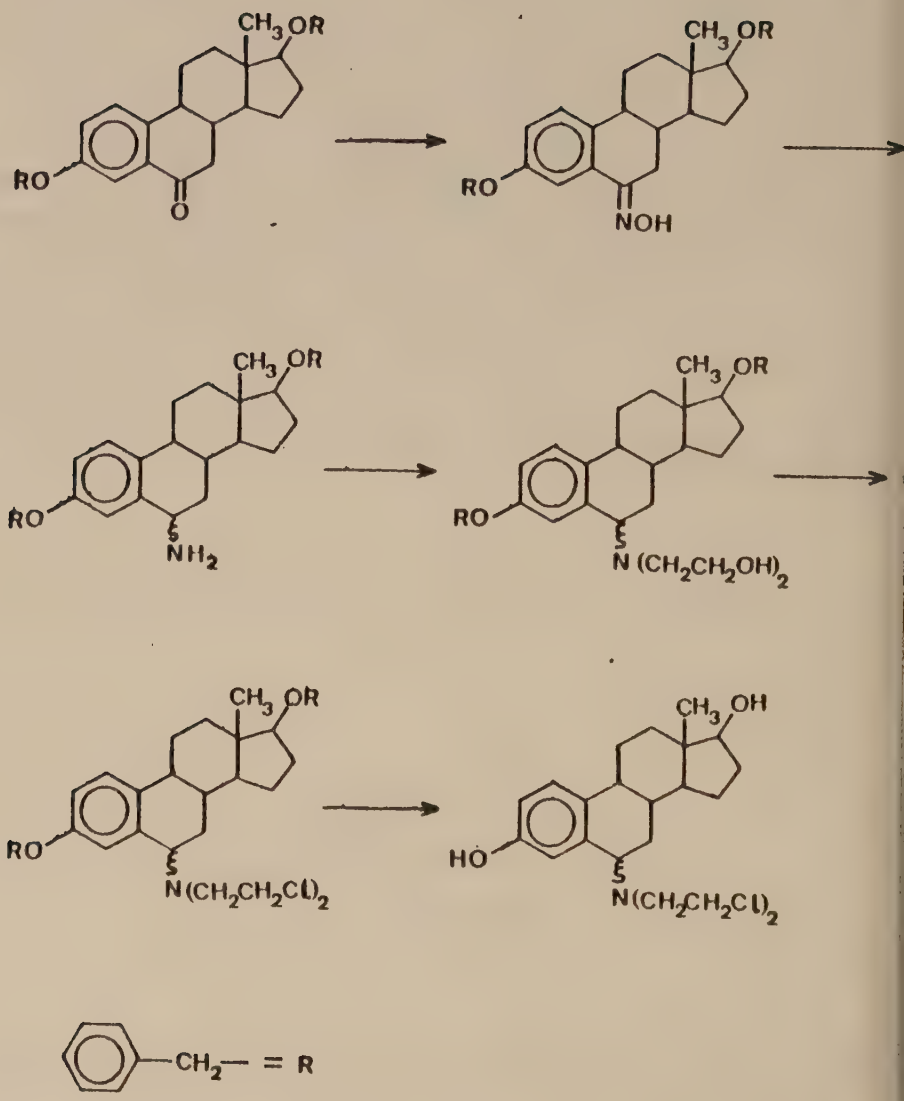


Aufgrund der großen Entfernung der alkylierenden Wirkgruppe von den für den Bindungsprozeß am Rezeptor wichtigen Hydroxylgruppen und der hierdurch im Vergleich zu den bisher von Hamacher synthetisierten Stickstofflostderivaten des Diethylstilbestrols, des Hexestrols und des Estrons vermutlich geringeren sterischen Hinderung beim Bindungsvorgang, wurde vom Stickstofflostderivat in Position 6 des Estradiols eine höhere Affinität zum Östrogenrezeptor erwartet. Außerdem ist die Bindungsaffinität des Carriers Estradiol größer als diejenige des Estrons.

Die Einführung der Lostgruppe sollte über das 6-Ketoestradiol möglich sein, wenn die Hydroxylgruppen in geeigneter Weise geschützt sind. Die Umwandlung der Ketofunktion in die Lostgruppe sollte über das entsprechende Oxim, Reduktion der Hydroxyimino- zur Aminogruppe, Hydroxyethylierung der Aminofunktion und anschließende Chlorierung erfolgen. Zum Schluß sollten die Hydroxylgruppen wieder freigesetzt werden (Schema 1). Der Schutz der Hydroxylgruppen schien erforderlich, um Nebenreaktionen im Hydroxyethylierungsschritt zu vermeiden. Auch sollten Alkylierungsreaktionen im Chlorierungsschritt auf diese Weise unterdrückt werden. Es wurde die O-Benzyletherschutzgruppe gewählt, da nach Edwards u.a.[12] die selektive Entfernung dieser Schutzgruppe in Gegenwart von Stickstofflostgruppen im sauren Milieu oder durch katalytische Hydrierung mit Palladium als Katalysator möglich ist.

---

12 P.D. Edwards, D.L.D. Foster, L.N. Owen und M.J. Poingle, J.chem.Soc., Perkin Trans. 1, 1972, 2397



Schema 1

2. Übersichtsschema des Synthesewegs (Schema 2)

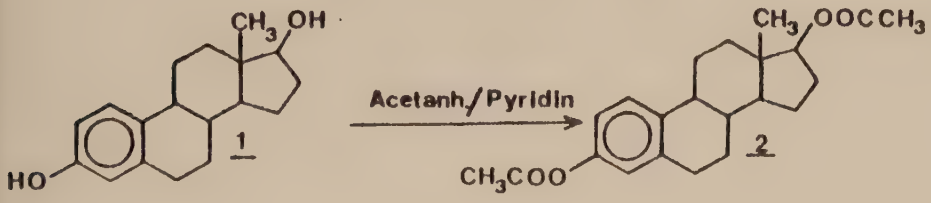
Schema 2 gibt einen Überblick über sämtliche versuchten Syntheseschritte zur Darstellung von 6α-Bis(2-chlorethyl)amino-1,3,5-(10)-estratrien-3,17β-diol. Die senkrechte mittlere Kolonne zeigt den Syntheseweg, der schließlich zum Ziel führte.

3. Versuche zur Synthese von 3,17β-Bis(benzyloxy)-1,3,5(10)-estratrien-6-on (8)

3.1 Einführung der Ketofunktion in das Estradiol (1)

3.1.1 Darstellung des 1,3,5(10)-estratrien-3,17β-diol-diacetat (2)

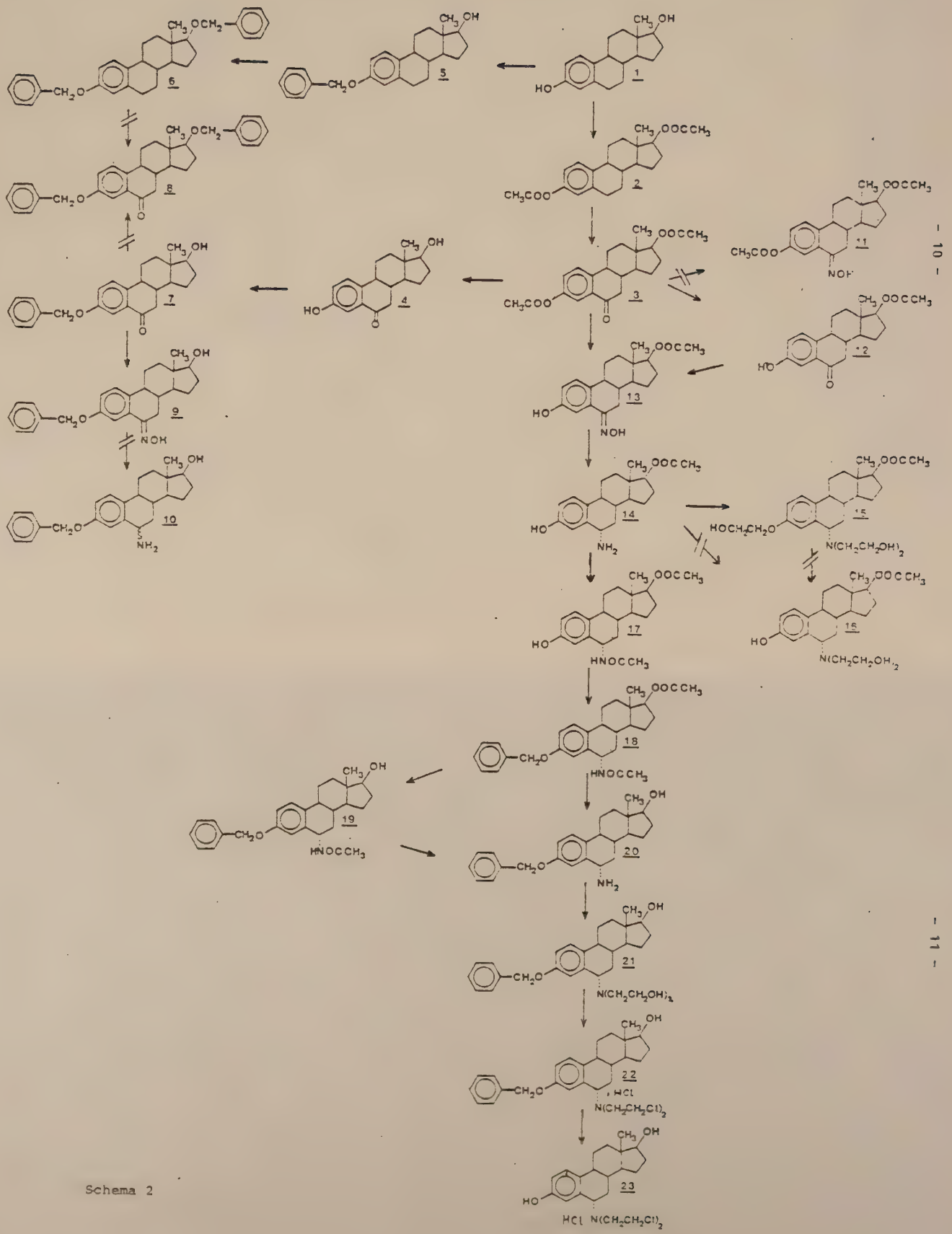
Estradiol (1) wurde mit Acetanhydrid in Pyridin nach Dean u.a.[13] sowie Kundu[14] zum Diester 2 umgesetzt.



13 P.D.G. Dean, D. Exley und M.W. Johnson, Steroids 15, 593 (1971)

14 N. Kundu, Steroids 17, 327 (1973)

15 Steroidspektrenatlas, Herausgeber: W. Neudert und H. Röpke, Springerverlag, Berlin 1965



Schema 2

Im IR-Spektrum von 2 wird im Vergleich zu dem des Estradiol (1)[15] bei 3 200 cm^{-1} bis 3 600 cm^{-1} keine Absorption beobachtet, dafür treten bei 1 715 cm^{-1} und 1 750 cm^{-1} zwei starke Carbonylbanden der beiden Estergruppen auf.

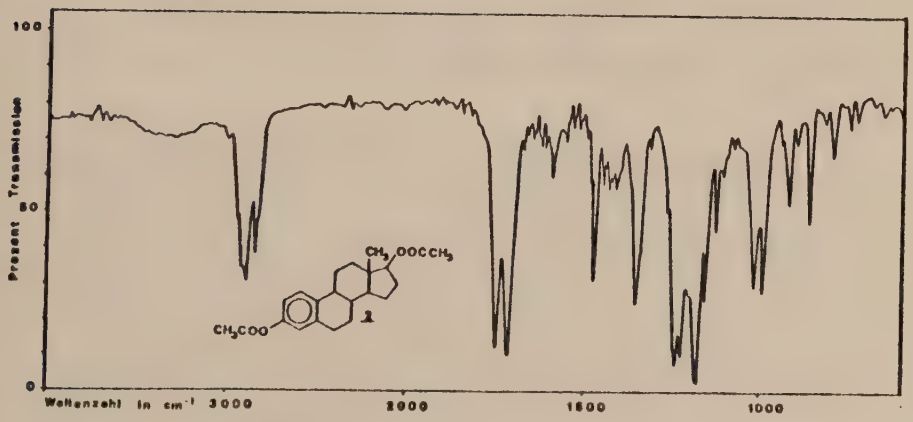


Abb. 1: IR-Spektrum von 2

Im Massenspektrum erkennt man deutlich den Molekülpeak m/e 356 und den Basispeak m/e 314, der durch Abspaltung einer Ketengruppe aus einer der Acetylgruppen entsteht.

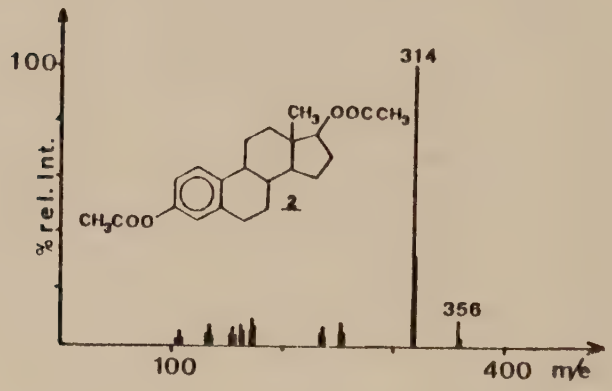


Abb. 2: Massenspektrum von 2

Im ^{1}H-NMR-Spektrum beobachtet man die anguläre Methylgruppe als Singulett bei 0,81 ppm. Weitere Merkmale sind die beiden scharfen Resonanzsignale von je drei Protonen bei 2,06 ppm und 2,27 ppm, die von den Methylprotonen der Acetylgruppen hervorgerufen werden und von denen das bei tieferem Feld der phenolischen Acetylgruppe zuzuordnen ist. Seine paramagnetische Verschiebung im Vergleich zum Methylsingulett der aliphatischen Acetylgruppe wird vom Ringstrom im Aromaten hervorgerufen.

Im Bereich 6,7 ppm bis 7,4 ppm treten die drei aromatischen Protonen auf. Die Aufspaltung entspricht einem ABX-System, H_b bildet ein Doppeldublett bei 6,8 ppm mit den Kopplungskonstanten J_{bc} = 3 Hz und J_{ab} = 9 Hz. H_a tritt als Dublett bei 7,3 ppm mit der Kopplungskonstanten J_{ab} = 9 Hz und H_c als Dublett bei 7,2 ppm mit der Kopplungskonstanten J_{bc} = 3 Hz auf. Das Triplett bei 4,7 ppm ist dem α-ständigen Proton am C_{17} zuzuordnen. Die

übrigen Protonen des Steroidgerüsts absorbieren im Bereich von 3,6 ppm bis 0,9 ppm. Eine Zuordnung ist unter den gegebenen Meßbedingungen nicht möglich.

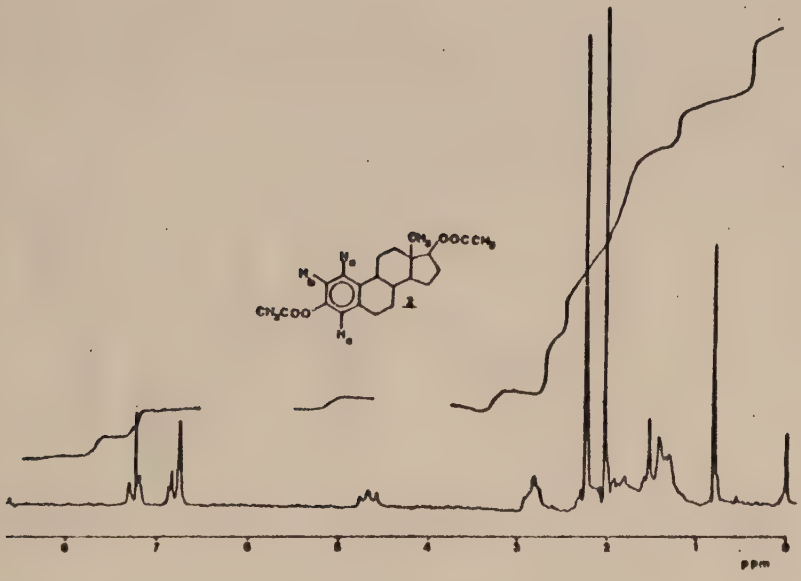
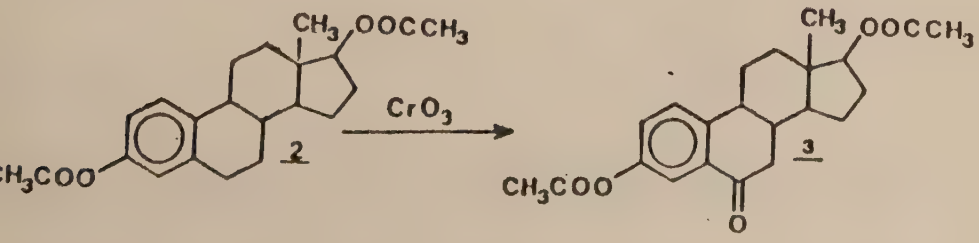


Abb. 3: Protonenresonanzspektrum von 2 in $CDCl_3$

3.1.2 Darstellung des 3,17β-Dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-6-on-diacetat (3)

Das Diacetat 2 wurde nach Dean u.a.[13] sowie Kundu[14] mit Chrom(VI)-oxid zum Keton 3 oxidiert.



Aus dem kompliziert zusammengesetzten Reaktionsgemisch konnte nach chromatographischer Trennung 3 nur in einer Ausbeute von zwanzig Prozent isoliert werden.

Im IR-Spektrum von 3 treten deutlich drei starke Banden im Bereich der Carbonylvalenzschwingungen bei 1 685 cm^{-1}, 1 735 cm^{-1} und 1 775 cm^{-1} auf, wobei die Bande bei 1 685 cm^{-1} der Ketongruppe zuzuordnen ist.

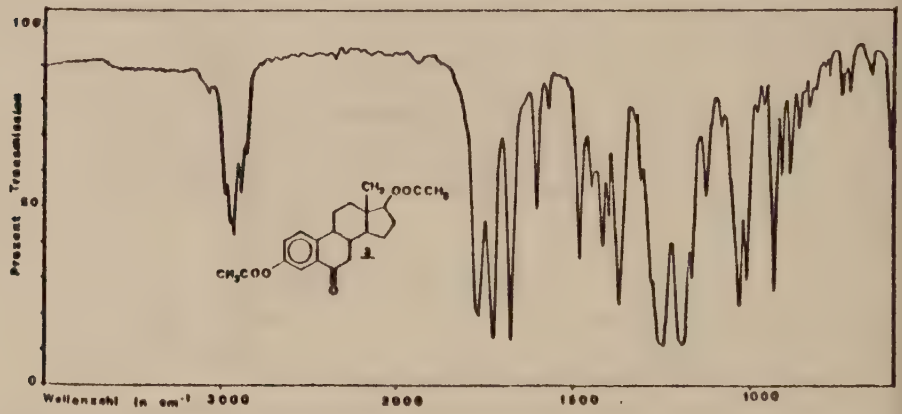


Abb. 4: IR-Spektrum von 3

Im Massenspektrum ist der Molekülpeak m/e 370 deutlich zu erkennen, der Basispeak m/e 328 kommt wiederum durch Ketenabspaltung aus einer der Acetylgruppen zustande.

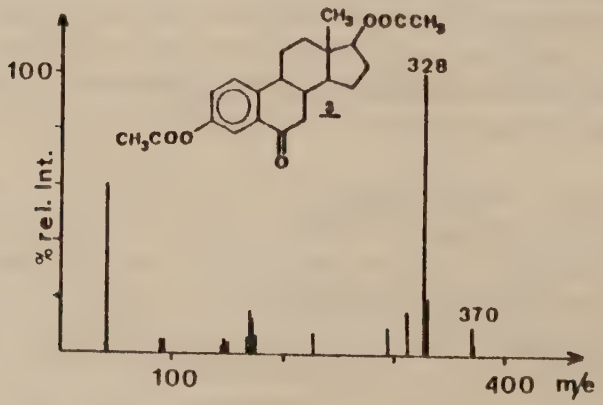


Abb. 5: Massenspektrum von 3

Im Protonenresonanzspektrum ist die anguläre Methylgruppe als scharfes Singulett bei 0,84 ppm zu erkennen, die Methylprotonen der beiden Acetylgruppen bilden zwei scharfe Singuletts bei 2,06 ppm und 2,31 ppm und bei 4,72 ppm erscheint das Triplett des Protons am C-17. Im Bereich von 7,2 ppm bis 7,8 ppm absorbieren die drei aromatischen Protonen. H_c bildet ein Dublett bei 7,75 ppm mit der Kopplungskonstanten J_{bc} = 2,5 Hz, H_a ein Dublett bei 7,45 ppm mit der Kopplungskonstante von J_{ab} = 9 Hz und H_b ein Doppeldublett bei 7,25 ppm mit den Kopplungskonstanten J_{bc} = 2,5 Hz und J_{ab} = 9 Hz. Zwischen 1 ppm und 3 ppm absorbieren die übrigen Protonen des Steroidgerüsts.

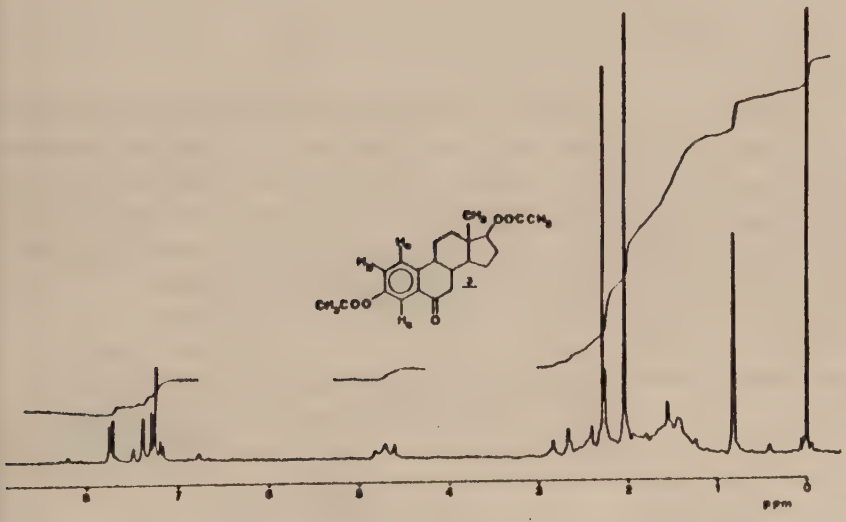
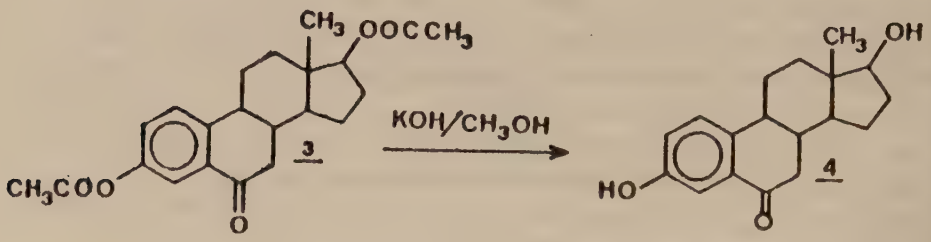


Abb. 6: ^{1}H-NMR-Spektrum von 3 in $CDCl_3$

3.1.3 Darstellung des 3,17β-Dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-6-on (4)

Die Ketoverbindung 3 wurde nach Dean u.a.[13] sowie Kundu[14] mit methanolischer Kalilauge desacetyliert. Durch modifizierte Bedingungen

bei der Isolierung des Reaktionsprodukts konnte die Ausbeute an 4 auf über neunzig Prozent gesteigert werden.



Im IR-Spektrum von 4 ergeben die Hydroxylvalenzschwingungen zwei starke Banden bei 3 200 cm^{-1} und 3 480 cm^{-1}. Im Carbonylbereich ist nur noch die scharfe Absorptionsbande der Ketongruppierung, die im Vergleich zur Vorstufe bathochrom nach 1 675 cm^{-1} verschoben ist, zu erkennen. Die Carbonylbanden der Estergruppierungen der Vorstufe fehlen hingegen erwartungsgemäß.

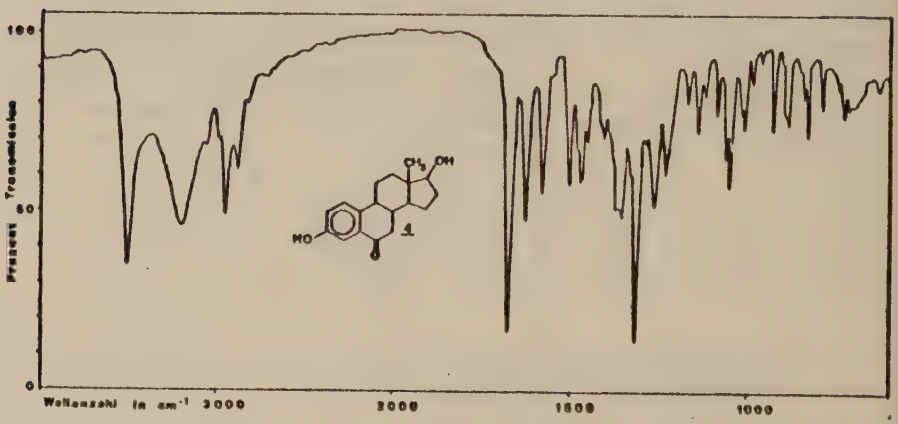


Abb. 7: IR-Spektrum von 4

Im Massenspektrum bestätigt der Molekülpeak m/e 286 die Umsetzung.

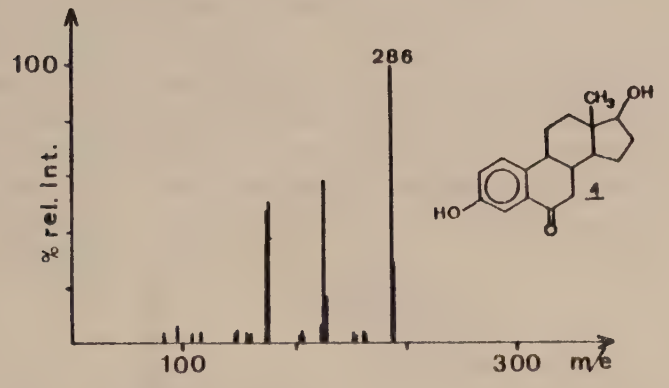


Abb. 8: Massenspektrum von 4

Im ^{1}H-NMR-Spektrum absorbieren die drei Protonen der angulären Methylgruppe bei 0,64 ppm - 0,2 ppm zu höherem Feld gegenüber der Vorstufe verschoben. Zwischen 6,9 ppm und 7,4 ppm absorbieren die aromatischen Protonen. Während H_a relativ lagestabil gegenüber der Vorstufe 3 bleibt, sind H_b und H_c als ortho-Protonen zum Hydroxylsubstituenten zu höherem Feld verschoben. Die Aufspaltung entspricht der Vorstufe.

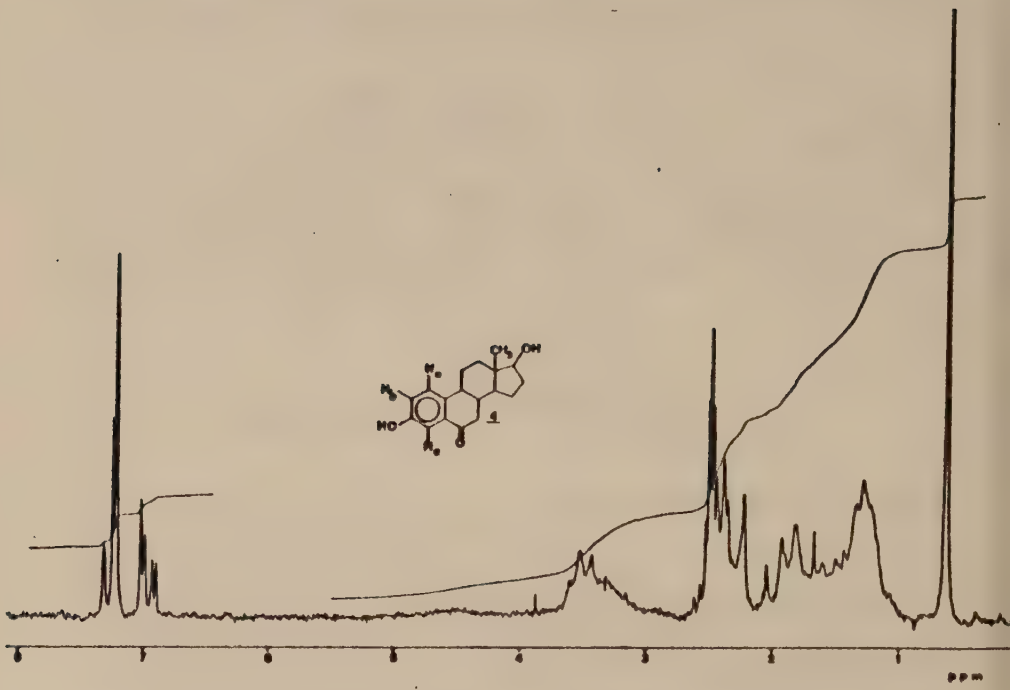


Abb. 9: Protonenresonanzspektrum von 4 in DMSO-d_6

3.2 Synthese einer Modellsubstanz

Vor der weiteren Umsetzung der Ketofunktion in 4 sollten die Hydroxylgruppen durch Benzylreste geschützt werden.

Da von der Ketoverbindung 4 keine großen Mengen zur Verfügung standen, wurde die Benzylierungsreaktion zunächst am Estradiol (1) als Modellverbindung studiert.

Der Dimethylether des Estradiols ist in der Literatur beschrieben. Er wurde von Müller u.a.[16] durch Umsetzung des Estra-

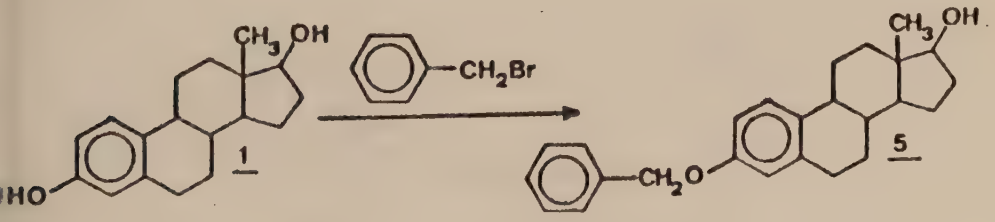
16 E. Müller, B. Zech, R. Heischkeil, H. Fricke und H. Suhr, Justus Liebigs Ann.Chem. 662, 38 (1963)

diols (1) mit Diazomethan in Gegenwart von Aluminium(III)-chlorid hergestellt. Versuche, den entsprechenden Dibenzylether in analoger Weise mit Phenyldiazomethan (synthetisiert nach Yates und Shapiro[17]) darzustellen, scheiterten.

Als Alternativmethode bot sich die Williamson Synthese an, wobei das Alkoholation mit Hilfe von Natriumhydrid gebildet werden sollte. Als Lösungsmittel bei schwer umsetzbaren Verbindungen ist Tetrahydrofuran[18] oder Hexamethylphosphorsäuretriamid[19] verwendet worden. Die Benzylierung des Estradiols (1) wurde in zwei Schritten durchgeführt.

3.2.1 Darstellung des 3-Benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol (5)

Estradiol (1) wurde mit Benzylbromid in ethanolischer Kalilauge zu 5 umgesetzt.



Im IR-Spektrum beobachtet man nur noch eine starke Absorptionsbande im Bereich der Hydroxylvalenzschwingungen bei 3 200 cm^{-1}. Sonst sind keine wesentlichen Änderungen gegenüber dem Spektrum des Estradiols zu erkennen.

---

17 P. Yates und B.L. Shapiro, J.org.Chem. 23, 759 (1958)
18 Ch.A. Brown und D. Barton, Synthesis 1974, 434
19 H. Normant und T. Cuvigny, Bull.Soc.Chim.Fr. 1965, 1866

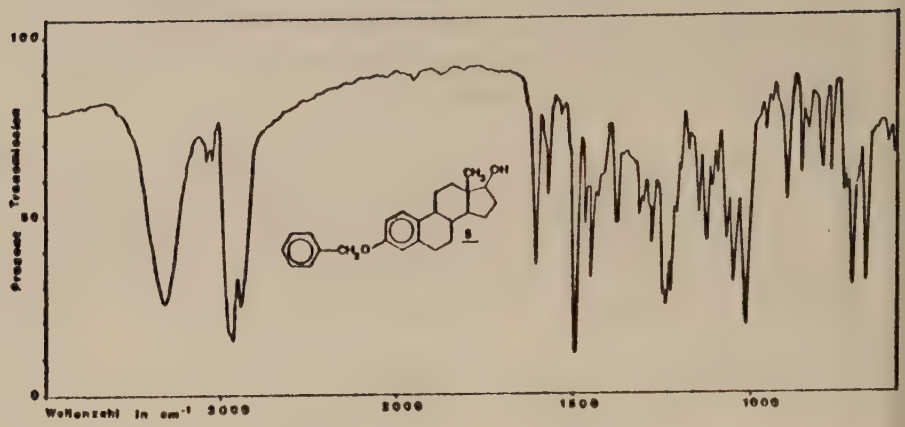


Abb. 10: IR-Spektrum von 5

Im Massenspektrum ist der Molekülpeak m/e 362 deutlich zu erkennen, das aus dem Benzylrest entstehende Tropyliumkation bildet bei m/e 91 erwartungsgemäß den Basispeak des Spektrums.

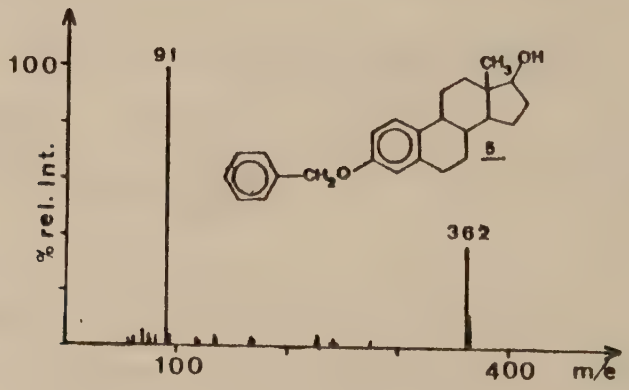


Abb. 11: Massenspektrum von 5

Im Protonenresonanzspektrum stammt das Singulett bei 5,0 ppm von den Methylenprotonen der Benzylgruppe und bestätigt damit die Umsetzung. Zwischen 6,6 ppm und 7,5 ppm liegen laut Integration die acht aromatischen Protonen. Bei 7,1 ppm absorbiert H_a als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von J_{ab} = 10 Hz, H_b und H_c überlagern sich bei 6,6 ppm bis 6,7 ppm. Die Kopplungskonstante J_{bc} = 3 Hz ist noch als Aufspaltung zu erkennen. Bei 0,65 ppm absorbiert die Methylgruppe am C-13 als Singulett und bei 4,47 ppm die Hydroxylgruppe als Dublett.

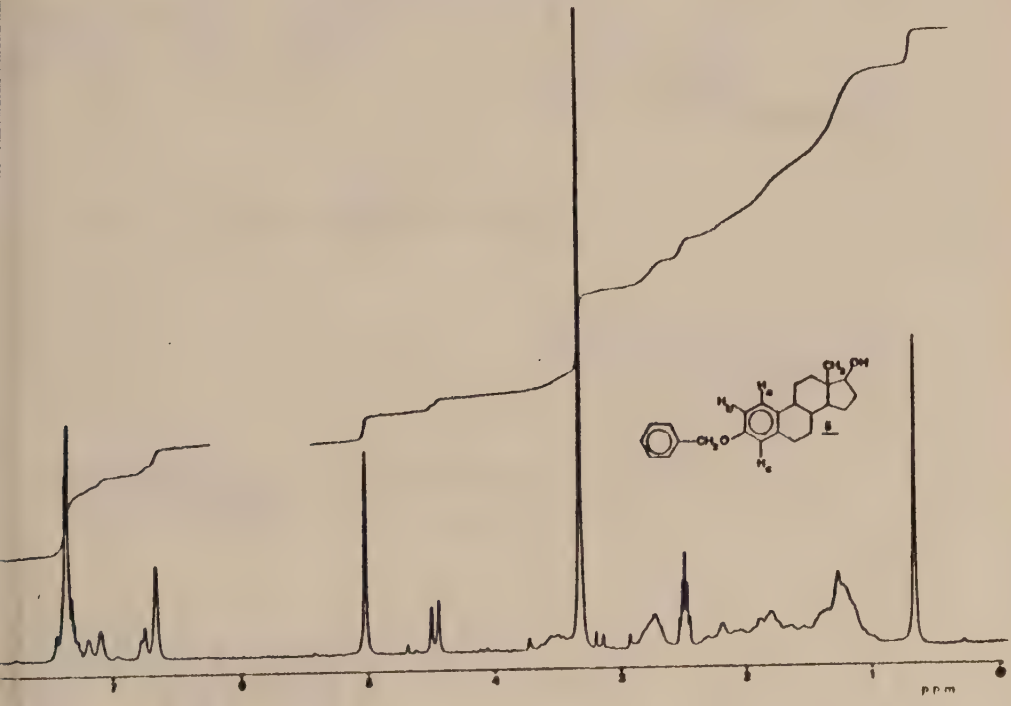
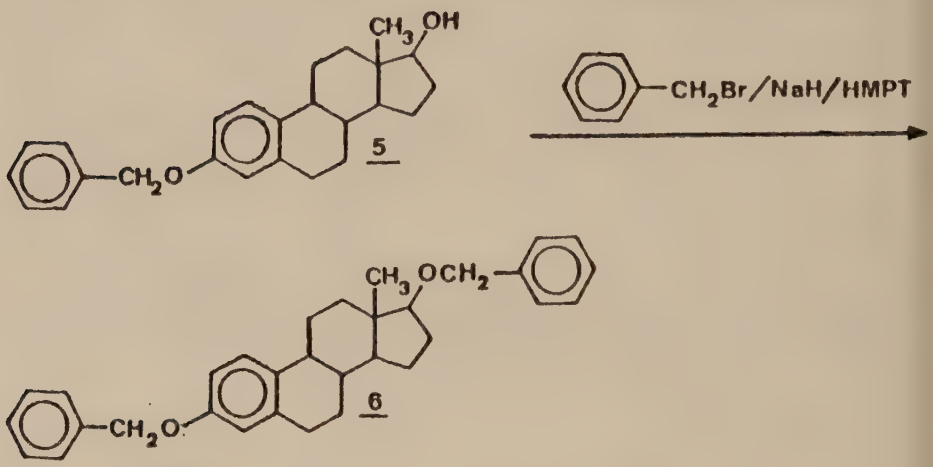


Abb. 12: ^{1}H-NMR-Spektrum von 5 in DMSO-d_6

3.2.2 Darstellung des 3,17β-Bis(benzyloxy)-1,3,5(10)-estratrien (6)

Während bei der Reaktion des Estradiol-3-benzylethers (5) mit Benzylbromid und Natriumhydrid in Tetrahydrofuran keine Umsetzung beobachtet wurde, konnte in Hexamethylphosphorsäuretriamid der Dibenzylether des Estradiols in guter Ausbeute gewonnen werden.



Im IR-Spektrum fehlt die Hydroxylbande der Vorstufe, sonst sind keine großen Veränderungen im Vergleich zum Spektrum von 5 zu sehen.

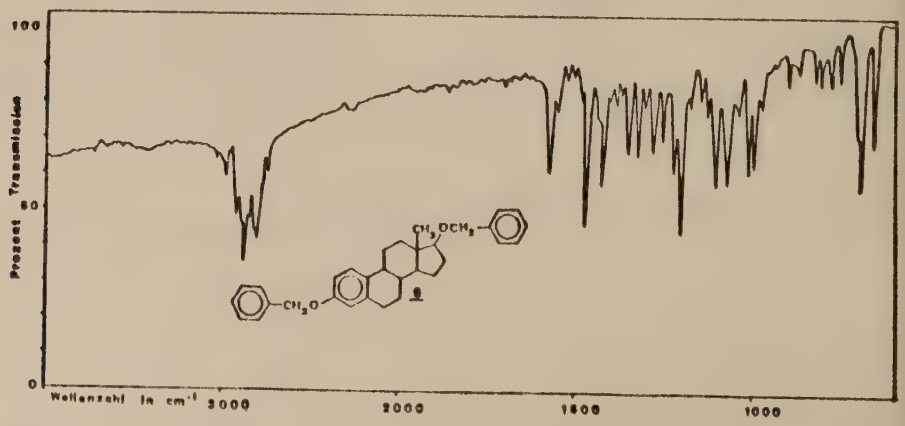


Abb. 13: IR-Spektrum von 6

Im Massenspektrum bestätigt der Molekülpeak bei m/e 452 die Bildung des Dibenzylethers. Den Basispeak bildet wieder das Tropyliumkation bei m/e 91.

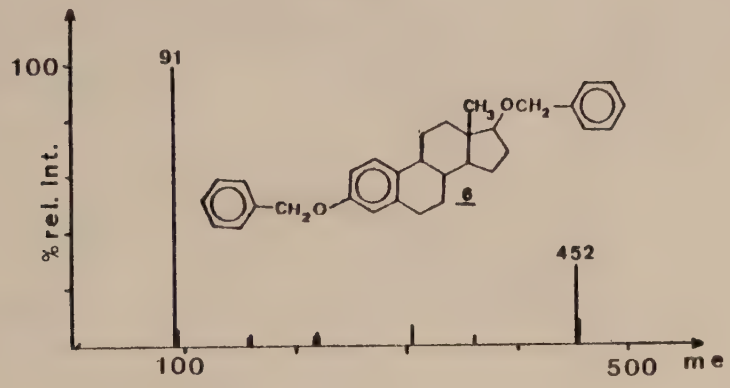


Abb. 14: Massenspektrum von 6

Im Protonenresonanzspektrum ist das Singulett der angulären Methylgruppe im Vergleich zu 5 um 0,14 ppm tieffeldverschoben bei 0,79 ppm zu erkennen. Bei 4,58 ppm absorbieren die Methylenprotonen des Benzylethers am C-17, bei 5,13 ppm die des phenolischen Ethers und im Bereich von 6,8 ppm bis 7,5 ppm 13 aromatische Protonen.

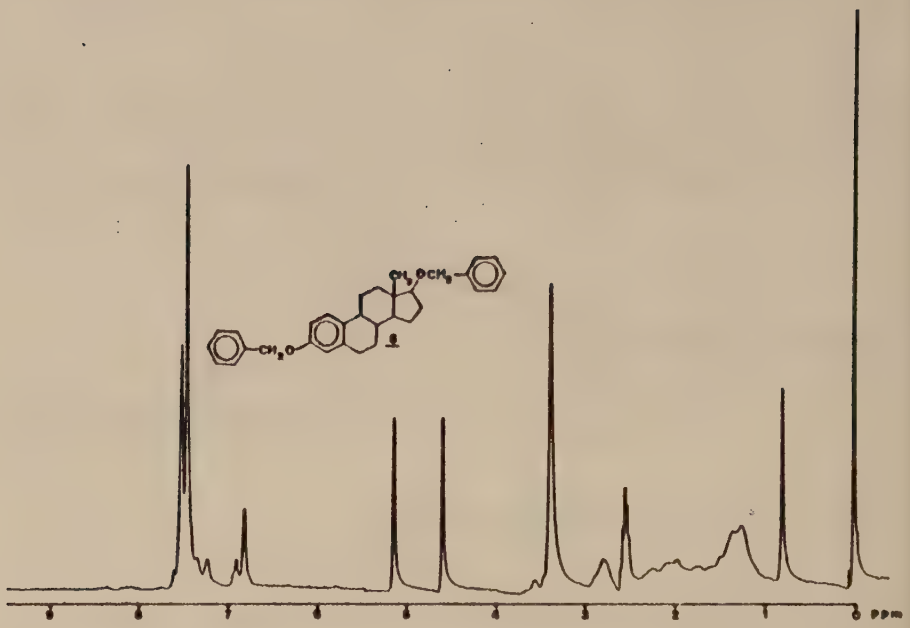


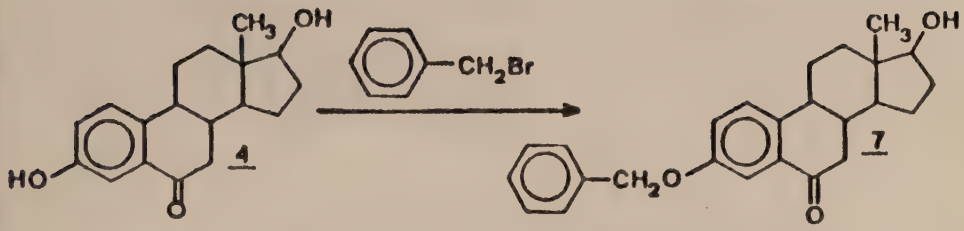
Abb. 15: Protonenresonanzspektrum von 6 in DMSO-d_6

3.3 Versuche zur Einführung der Schutzgruppen in die Ketoverbindung 4

Analog der Darstellung von 6 sollte nun 4 in den Dibenzylether überführt werden.

3.3.1 Darstellung des 3-Benzyloxy-17β-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-6-on (7)

Durch Umsetzung von 4 mit Benzylbromid in ethanolischer Kalilauge wurde zunächst der Monobenzylether 7 dargestellt.



Im IR-Spektrum von 7 bildet die noch verbleibende Hydroxylgruppe eine scharfe Bande bei 3 490 cm^{-1}, die Carbonylbande erscheint unverändert bei 1 650 cm^{-1}.

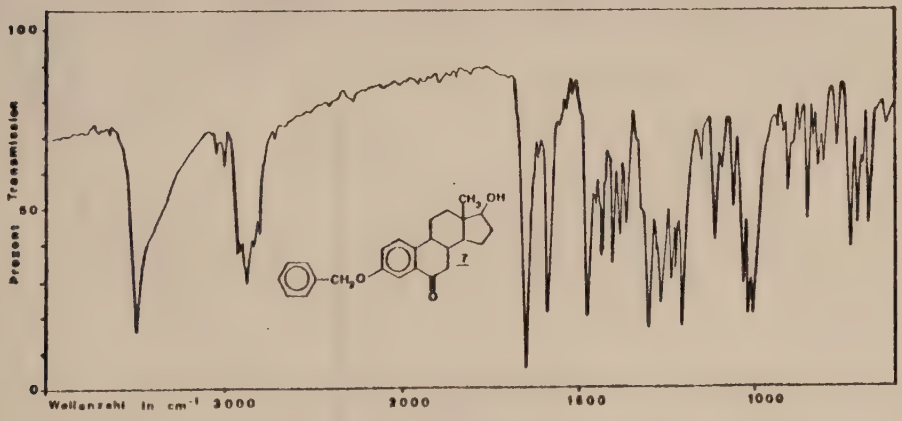


Abb. 16: IR-Spektrum von 7

Im Massenspektrum erkennt man den Molekülpeak bei m/e 376 und den Basispeak m/e 91, das Tropyliumkation.

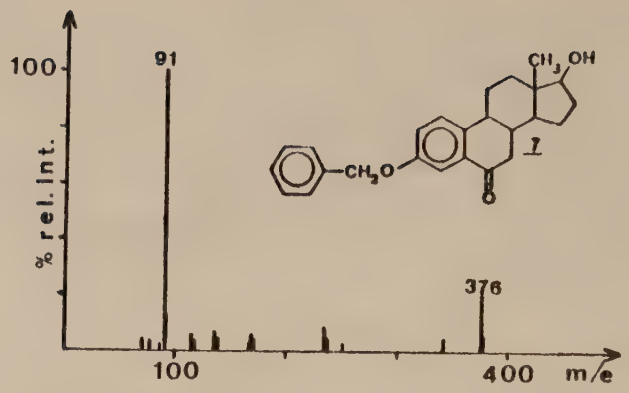


Abb. 17: Massenspektrum von 7

Im ^{1}H-NMR-Spektrum absorbieren zwischen 7,3 ppm und 7,5 ppm die acht aromatischen Protonen, bei 5,15 ppm erkennt man das Singulett der Methylenprotonen des Benzylethers und bei 0,66 ppm das der anguläre Methylgruppe.

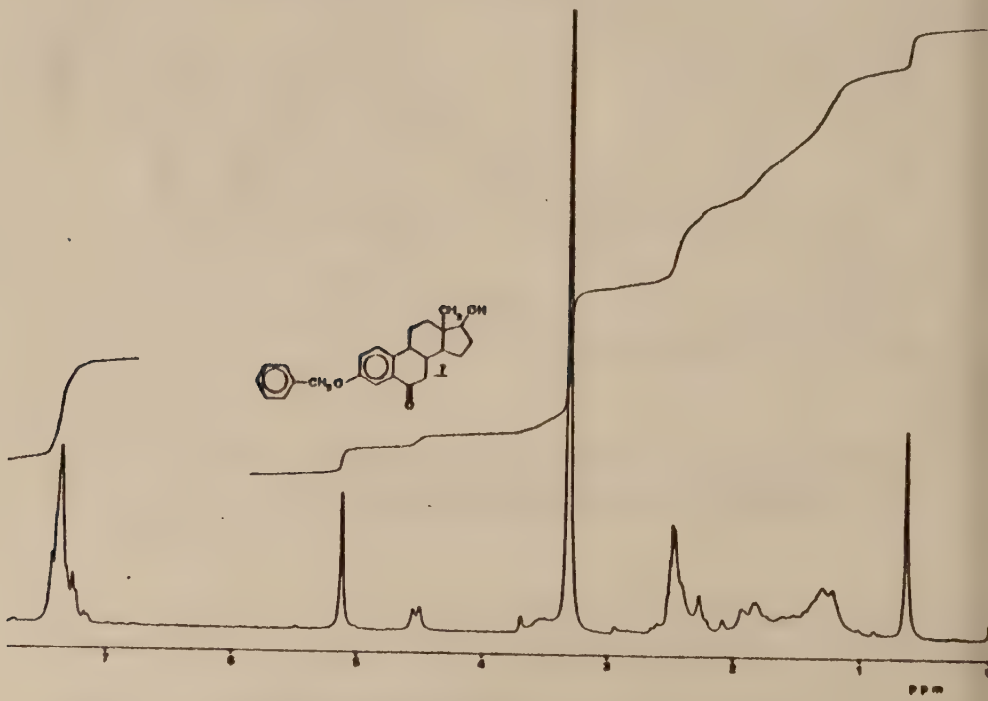
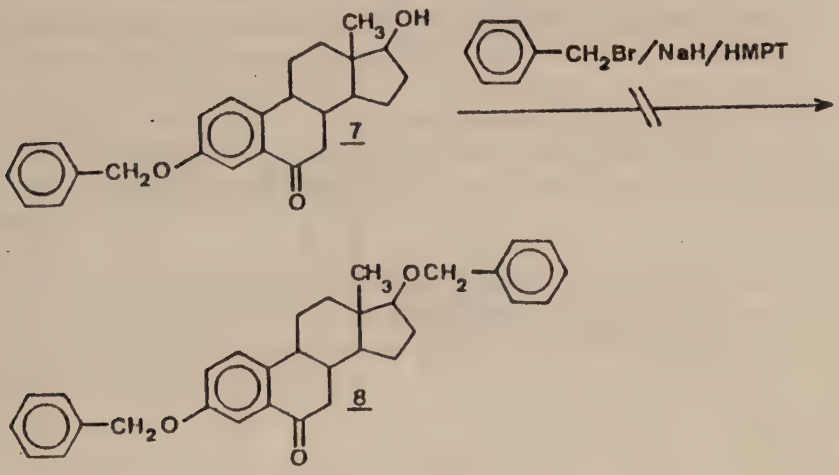


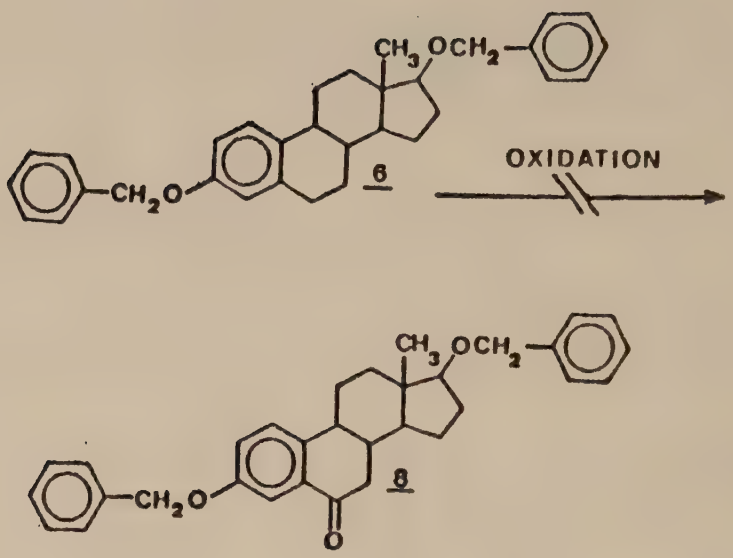
Abb. 18: Protonenresonanzspektrum von 7 in DMSO-d_6

Eine weitere Benzylierung von 7 unter den bei der Darstellung von 6 gewählten Bedingungen führte zu keinem Ergebnis. Aus dem kompliziert zusammengesetzten Reaktionsgemisch konnte der gewünschte Dibenzylether 8 nicht isoliert werden.



3.4 Versuche zur Oxidation des Estradioldibenzylether (6) am C-6

Da die Benzylierung der Hydroxylgruppe am C-17 auf der Stufe des Ketons 7 nicht gelang, wurde versucht, den Dibenzylether des Estradiols 6 zum Keton 8 zu oxidieren. Die Oxidation scheiterte aber wahrscheinlich an der Empfindlichkeit der Schutzgruppen. Weder bei der Oxidation mit Chrom(VI)-oxid in saurem noch in neutralem Medium konnte 8 aus dem Reaktionsansatz isoliert werden.


CH3OCH2
CH2O
6
OXIDATION
CH3OCH2
CH2O
8
O

4. Einführung der Aminofunktion

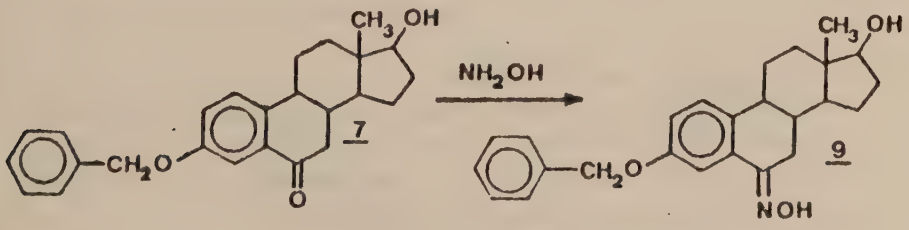
4.1 Versuche zur Umwandlung der Ketoverbindung 7 in 6ξ-Amino-3-benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol

Da die Einführung einer zweiten Schutzgruppe nicht gelang, wurde versucht, den Monobenzylether 7 mit freier Hydroxylgruppe in 17-Stellung des Steroidgerüsts in die entsprechende 6-Lostverbindung umzuwandeln. Die Gefahr einer Reaktion der Hydroxylgruppe am C-17 im Hydroxyethylierungsschritt erschien gering, weil alkoholische Gruppen von Oxiran nur unter drastischen Bedingungen angegriffen werden[20].

Auch ein Austausch der 17β-Hydroxylgruppe gegen Chlor im Chlorierungsschritt war nach früheren Versuchen am Estradiol und am Androst-5-en-3,17β-diol nicht zu befürchten[21,22].

4.1.1 Darstellung von 3-Benzyloxy-17β-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-6-onoxim (9)

7 wurde mit Hydroxylamin zum Oxim 9 umgesetzt.



20 André Rosowsky, in: Heterocyclic Compounds with Three and Four-Membered Rings, Part One. Editor: Arnold Weissberger, Interscience Publishers, John Wiley and Sons, New York, London, Sidney, 1964

21 H. Hamacher und R. Smerdka, nicht publizierte Ergebnisse

22 C.A. Grob und W.A. Goldberg, Helv.Chim.Acta 32, 188 (1949)

Im IR-Spektrum von 9 fehlt im Vergleich zur Vorstufe die starke Bande der Ketonvalenzschwingung bei 1 650 cm^{-1}, dafür ist die Hydroxylvalenzschwingungsbande bei 3 300 cm^{-1} stark verbreitert.

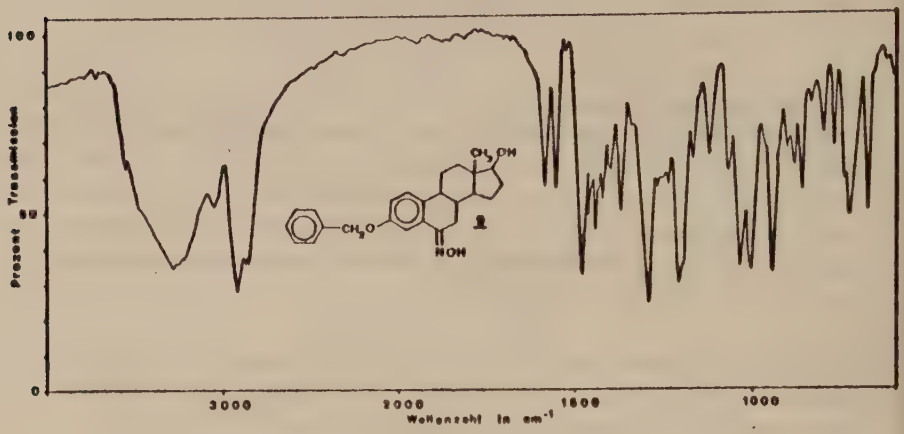


Abb. 19: IR-Spektrum von 9

Im Massenspektrum ist neben dem Molekülpeak bei m/e 391 und dem Basispeak des Tropyliumions bei m/e 91 noch ein starkes Signal bei m/e 374, das für eine Hydroxylabspaltung spricht, zu erkennen

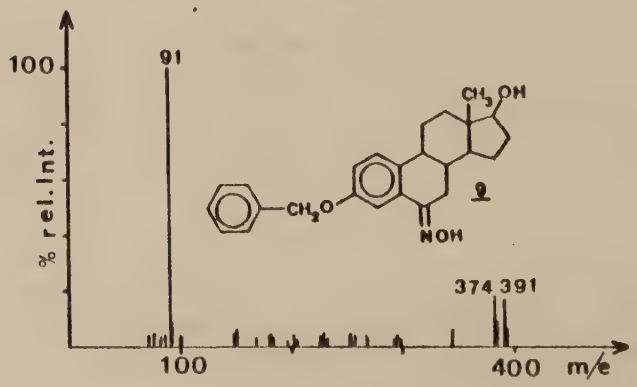


Abb. 20: Massenspektrum von 9

Im ^{1}H-NMR-Spektrum absorbiert die anguläre Methylgruppe bei 0,66 ppm, bei 5,15 ppm erkennt man das Singulett der Methylenprotonen der Ethergruppe und zwischen 7,3 ppm und 7,5 ppm absorbieren die acht aromatischen Protonen.

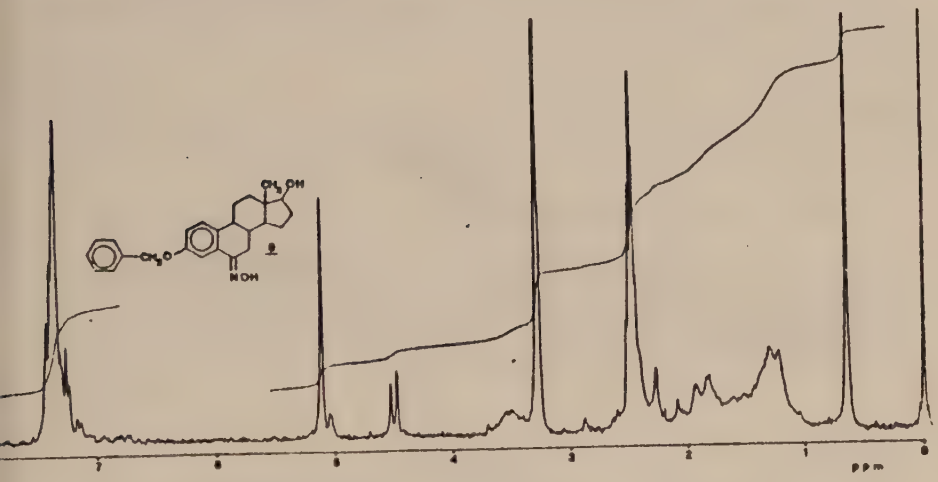


Abb. 21: Protonenresonanzspektrum von 9 in DMSO-d_6

4.1.2 Versuche zur Reduktion von 9

Von der Vielzahl der in der Literatur zur Reduktion von Oximverbindungen zu den entsprechenden Aminen empfohlenen Möglichkeiten[23,24] kamen nur solche in Betracht, bei denen eine Abspaltung der Benzylschutzgruppe nicht zu erwarten war[25,26]. Eine Re-

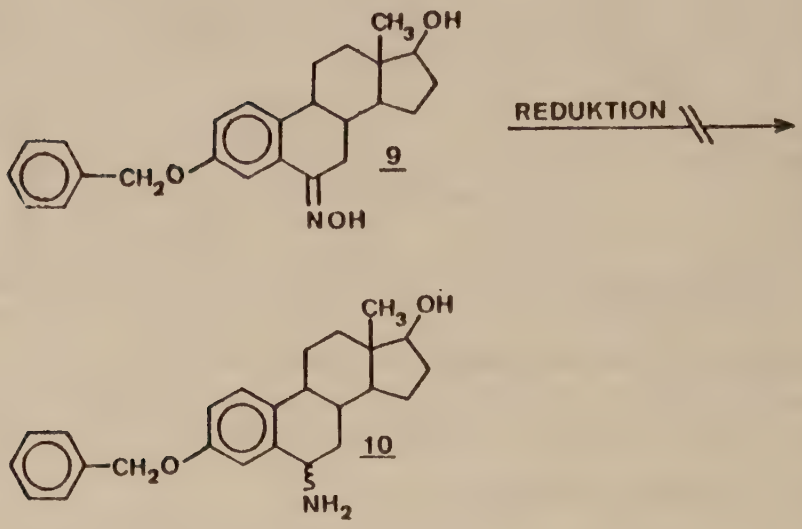
23 Methoden der organischen Chemie, Houben Weyl Band 10/I, 1242 und Band 11/I, 495, Herausgeber: E. Müller, Thieme Verlag (1957)

24 The chemistry of the amino group, Edited by S. Pataj Interscience Publishers, John Wiley and Sons (1968), New York, London, Sydney

25 Methoden der organischen Chemie, Houben Weyl Band 6/III, 170 Herausgeber: E. Müller, Thieme Verlag (1965)

26 Org.React. 7, 269 (1953)

duktion durch katalytische Hydrierung mit Edelmetallkatalysatoren oder Raney-Nickel war deshalb nicht möglich, auch mußten stark saure Reaktionsbedingungen vermieden werden. Die verbleibenden Möglichkeiten einer Reduktion von 9 zu 10 mit Lithiumaluminiumhydrid[27], Natriumdithionit im alkalischen Milieu[28], Natrium und Alkohol[29], Natriumamalgam in schwach essigsaurer Lösung[30] und Zink in ammoniakalischem Ethanol[31] führten jedoch nicht zum Erfolg.



27 H.C. Brown, P.M. Weissmann und N.M. Yoon, J.Am.Chem.Soc. 88, 1458 (1966)

28 L.J. Smith und W.M. Schubert, J.Am.Chem.Soc. 70, 2656 (1948)

29 V. Prelog und S. Szpilfogel, Helv.Chim.Acta 28, 178 (1945)

30 H. Goldschmidt und N. Polononowska, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 20, 492 (1887)

31 J.C. Jochims, Monatsh. Chemie 94, 677 (1963)

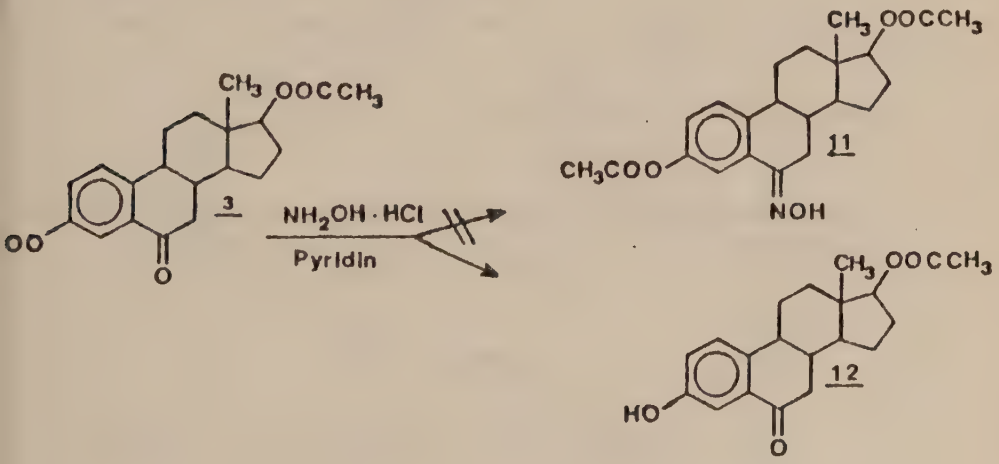
4.2 Variation der Hydroxylschutzgruppen

Da eine selektive Reduktion der Oximgruppe in Gegenwart der Benzyletherschutzgruppe nicht möglich war, sollten die beiden Hydroxylgruppen vor den weiteren Reduktionsversuchen durch Acetylgruppen geschützt werden.

4.2.1 Versuche zur Oximbildung aus 3,17β-Dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-6-on-diacetat (3)

4.2.1.1 Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin

Bei der Umsetzung von 3 mit Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin wurde wider Erwarten keine Oximbildung beobachtet. Stattdessen trat eine Hydrolyse der labilen phenolischen Acetylestergruppe ein.



Im IR-Spektrum des Hydrolyseprodukts erkennt man zwei starke Banden im Bereich der Carbonylvalenzschwingungen, die der Ketogruppe bei 1 650 cm^{-1} und der Acetylgruppe am C-17 bei 1 720 cm^{-1} zuzuordnen sind. Die Valenzschwingung der phenolischen Hydroxylgruppe verursacht eine weitere intensive Absorptionsbande bei 3 380 cm^{-1}.

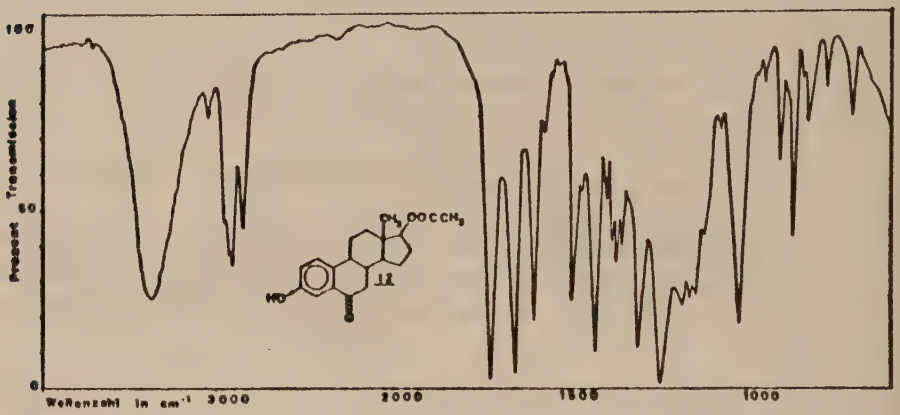


Abb. 22: IR-Spektrum von 12

Im Massenspektrum bestätigt der Molekülpeak m/e 328 die Umsetzung zu 12.

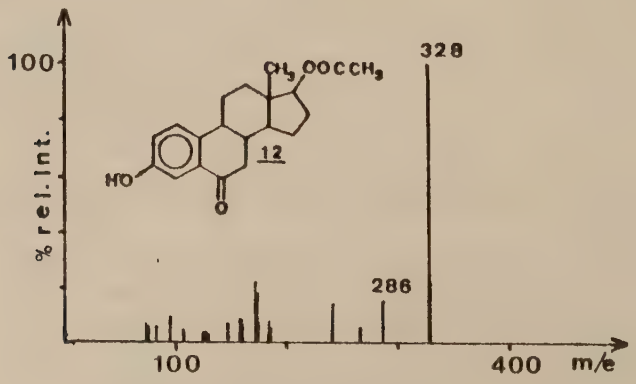


Abb. 23: Massenspektrum von 12

Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheinen die drei aromatischen Protonen bei 7,0 ppm (H_b), 7,2 ppm (H_c) und 7,27 ppm (H_a). Die Aufspaltung entspricht einem ABX-System. Bei 4,63 ppm tritt das Triplett des Protons an C-17 auf. Die Absorption der Steroidgerüstprotonen im Bereich von 3,2 ppm bis 1,2 ppm wird von einem scharfen Singulett der drei Protonen der 17β-Acetylgruppe bei 2,01 ppm überlagert. Ferner erkennt man das Singulett der angulären Methylgruppe bei 0,77 ppm.

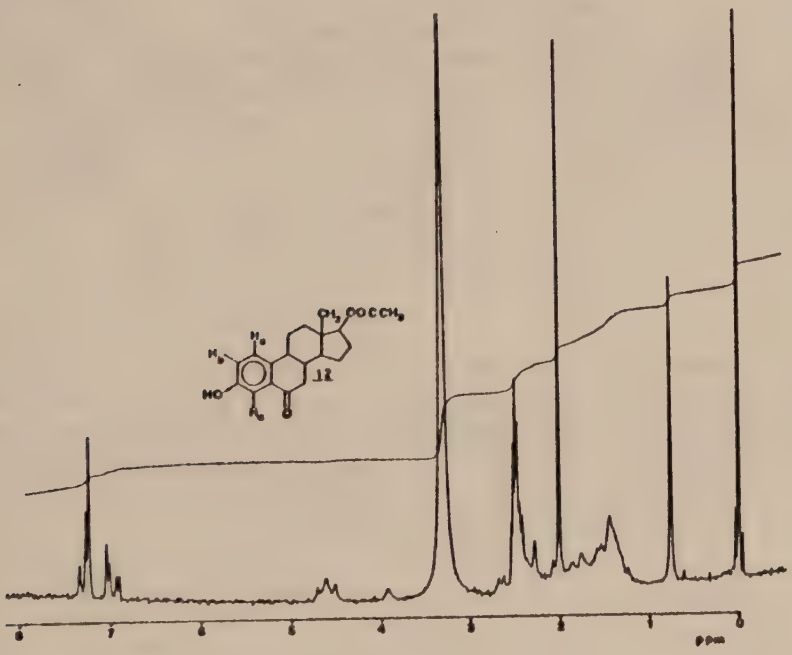
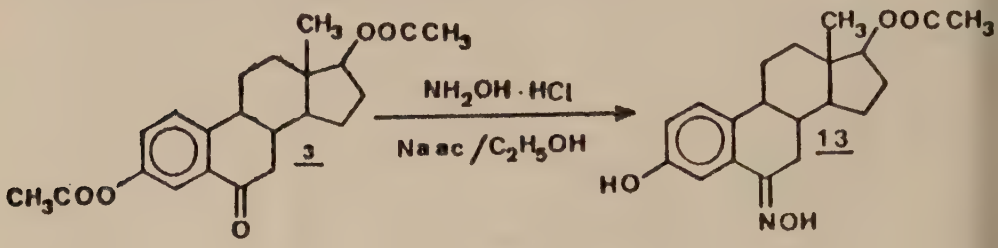


Abb. 24: ^{1}H-NMR-Spektrum von 12 in DMSO-d_6

4.2.1.2 Umsetzung von 3 mit Hydroxylaminhydrochlorid in Ethanol

Die Oximierung der Ketoverbindung 3 gelang mit Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart von Natriumacetat in Ethanol. Jedoch wurde auch unter diesen Bedingungen die Acetylestergruppierung

am C-3 des Steroidgerüsts gespalten, so daß an Stelle des gewünschten Oxims 11 die analoge Monoacetylverbindung 13 erhalten wurde. Durch dünnschichtchromatographische Kontrolle des Reaktionsverlaufs mit der monoacetylierten Ketoverbindung 12 als Vergleich ließ sich zeigen, daß die Hydrolyse der Acetylestergruppe vor der Oximierungsreaktion ablief.



Im IR-Spektrum von 13 fehlen im Vergleich zur Vorstufe die Banden der Carbonylvalenzschwingungen bei 1 685 cm^{-1} und 1 775 cm^{-1}, es ist nur noch die Acetylgruppe an C-17 als intensive Absorptionsbande bei 1 710 cm^{-1} zu erkennen. Bei 3 430 cm^{-1} erscheint eine ausgeprägte Hydroxylvalenzschwingung.

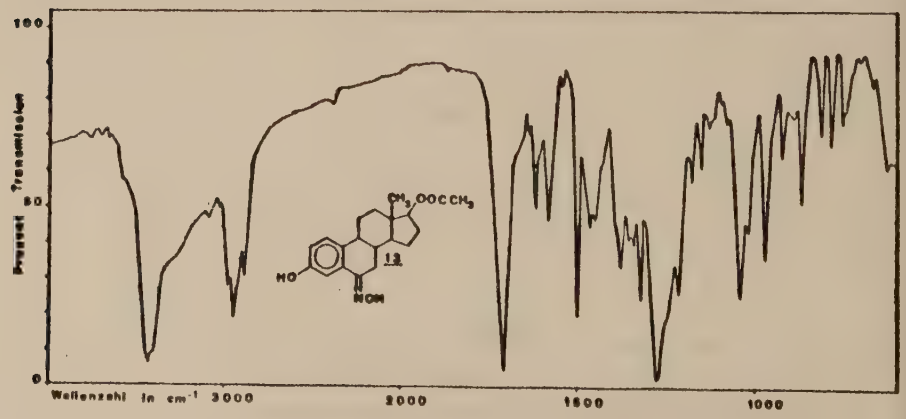


Abb. 25: IR-Spektrum von 13

Im Massenspektrum von 13 ist der Molekülpeak m/e 343 gleichzeitig der Basispeak, zwei weitere Fragmentationen entstehen durch Abspaltung einer Methylgruppe (m/e 328) und durch zusätzliche Ketenabspaltung aus der Acetylgruppe (m/e 286).

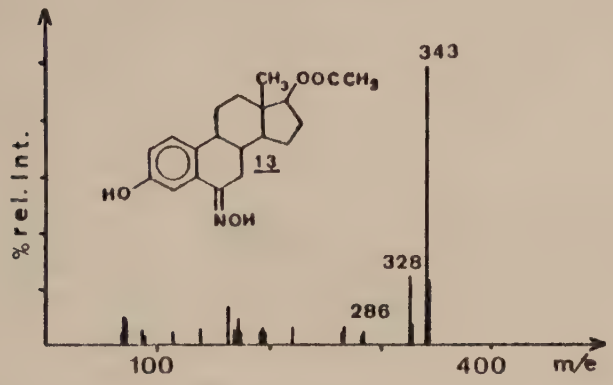


Abb. 26: Massenspektrum von 13

Im Protonenresonanzspektrum absorbieren bei 0,75 ppm die Protonen der angulären Methylgruppe als Singulett. Von den in 3 vorhandenen beiden Singuletts der Acetylprotonen erscheint nur noch das der 17-Acetylestergruppe bei höherem Feld. Bei 4,67 ppm erkennt man das Triplett des 17α-Protons. Ein weiteres breites Singulett bei 9,34 ppm stammt vom Proton der phenolischen Hydroxylgruppe, das bei 11,3 ppm vom Proton der Oximgruppe. Die Signale der aromatischen Protonen mit der charakteristischen ABX-Aufspaltung liegen bei 6,5 ppm (H_b), 6,9 ppm (H_a) und 7,1 ppm (H_c).

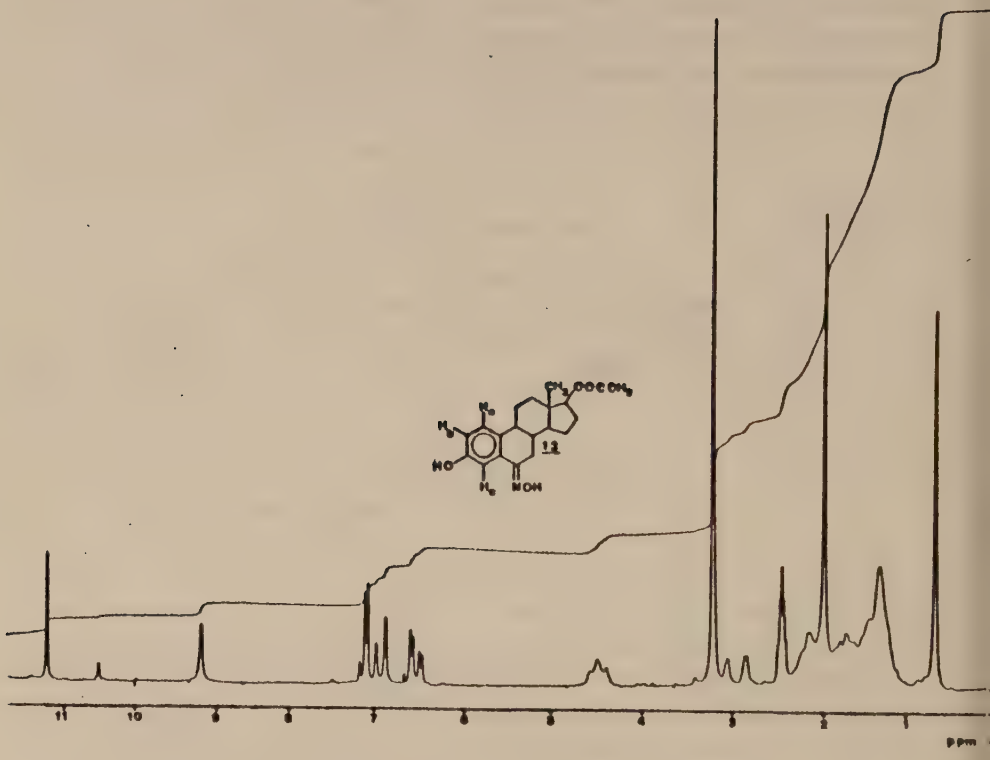
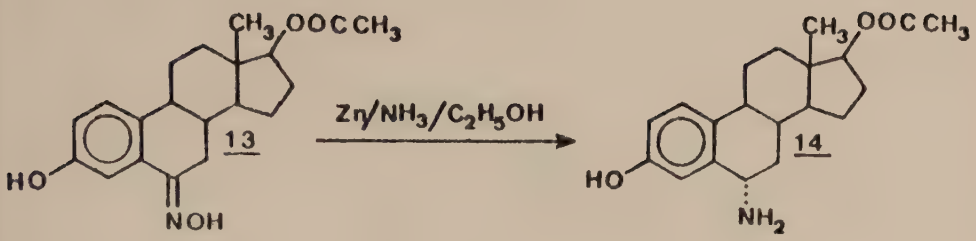


Abb. 27: ^{1}H-NMR-Spektrum von 13 in DMSO-d_6

4.2.2 Reduktion zum 6α-Amino-1,3,5(10)-estratrien-3,17-diol-17β-acetat (14)

Als Reagens für die Reduktion von Oximgruppierungen in α-Stellung zu Aromaten, die schwieriger ist als die normaler aliphatischer Oxime, wurde von Jochims[31] Zink und Ammoniak in Ethanol vorgeschlagen. Bei der Reduktion von 13 wurde nach dieser Methode ein dünnschichtchromatographisch einheitliches Produkt erhalten, so daß eine selektive Umsetzung zu einem der beiden möglichen Diastereomeren vermutet wurde.



Das IR-Spektrum des isolierten Reaktionsprodukts bestätigt die Entstehung einer primären Aminogruppe, bei 3 210 cm^{-1} erkennt man die Absorptionsbande der symmetrischen und bei 3 250 cm^{-1} die der asymmetrischen N-H-Valenzschwingung.

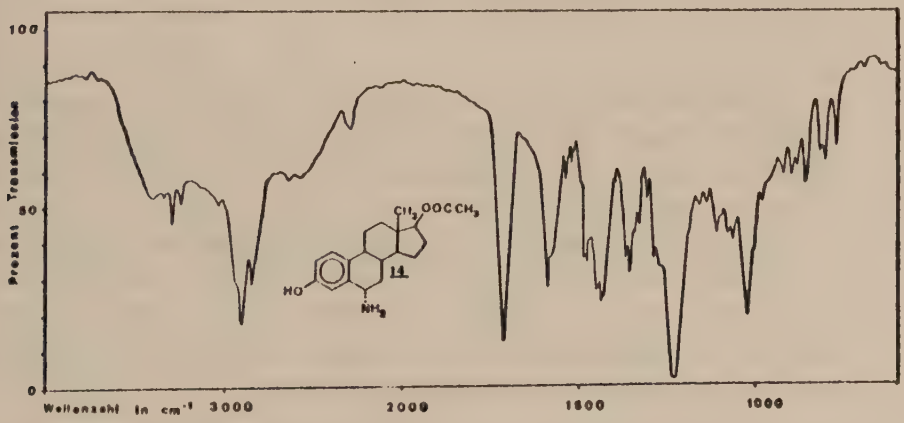


Abb. 28: IR-Spektrum von 14

Im Massenspektrum erscheint der für die Aminoverbindung erwartete Molekülpeak m/e 329, die vorherrschende Eliminierung von Ammoniak führt zum Basispeak bei m/e 312.

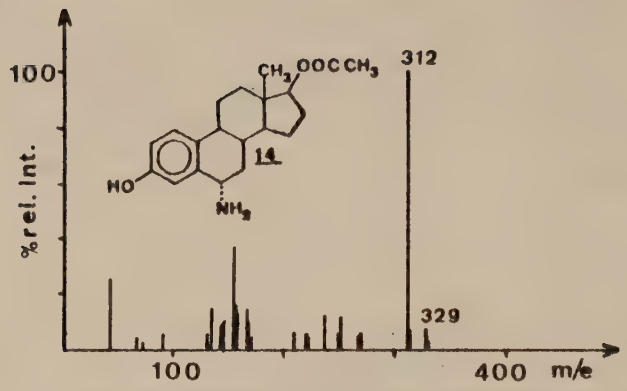


Abb. 29: Massenspektrum von 14

Im Protonenresonanzspektrum erscheinen die aromatischen Protonen zwischen 6,5 ppm und 7,2 ppm mit der für das ABX-System charakteristischen Aufspaltung der Signale. Bei 4,64 ppm erkennt man das Proton an C-17 als Triplett, bei 2,03 ppm die drei Protonen der Acetylgruppe und bei 0,78 ppm die Protonen an C-18 jeweils als Singuletts. Bei 3,78 ppm tritt das Doppeldublett des C-6-ständigen Protons mit Kopplungskonstanten von 10 Hz und 5 Hz auf, das durch Kopplung mit den beiden magnetisch nicht äquivalenten Protonen an C-7 hervorgerufen wird.

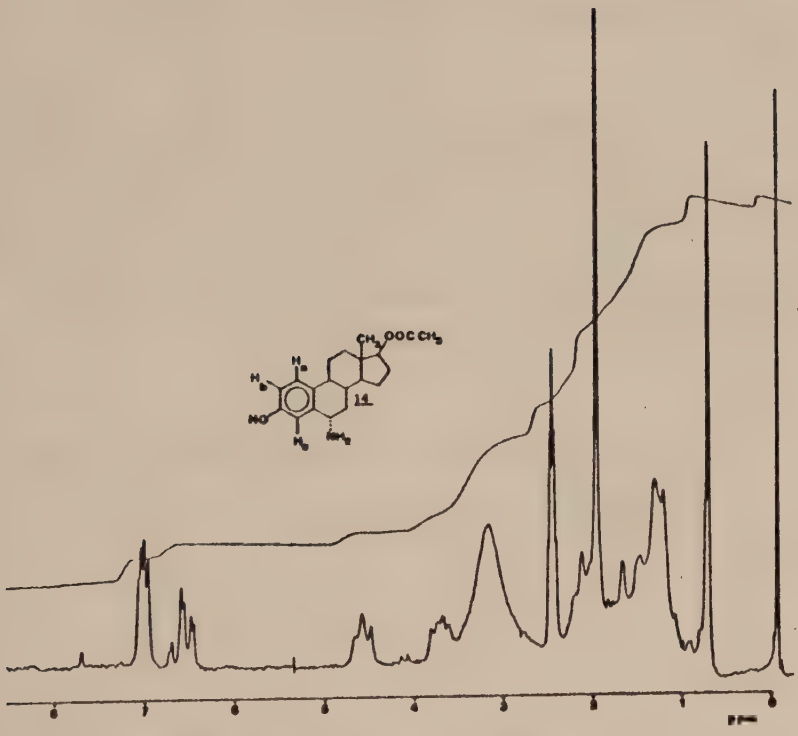


Abb. 30: ^{1}H-NMR-Spektrum von 14 in DMSO-d_6

Wintersteiner u.a.[32] fanden bei den Diastereomeren des 1,3,5(10)-Estratrien-3,6,17β-triol-triacetats, daß das β-ständige Proton am C-6 des 6α-Diastereomeren im Protonenresonanzspektrum wie ein ABX-System aufspaltet, das entsprechende Proton der 6β-Verbindung aber wie ein AB-System. In beiden Formen liegt Ring B des Steroidgerüsts als Halbsessel vor. Die Kopplungskonstanten des 6α-Diasteromeren betrugen bei Wintersteiner 5,5 Hz und 8,5 Hz, beim 6β-Diastereomeren 3 Hz.

---

32 D. Wintersteiner, M. Moore und A.J. Cohen, J.org.Chem. 29, 1325 (1964)

Ein Vergleich des Spektrums der aus 13 erhaltenen Aminoverbindung mit der Zuordnung von Wintersteiner spricht für die 6α-Form 14.

Einen weiteren Hinweis zur Klärung der Konfiguration am C-6 sollte der Circulardichroismus der erhaltenen Aminoverbindung liefern. Burrows u.a.[33] berichteten, daß im CD-Spektrum des 6α-Hydroxyestradiols die aromatischen ^1L_a- und ^1L_b-Banden einen negativen und bei der 6β-Verbindung einen positiven Cotton-Effekt zeigen. Im Estradiol dagegen werden diese CD-Banden mit einander entgegengesetztem Vorzeichen registriert[34].

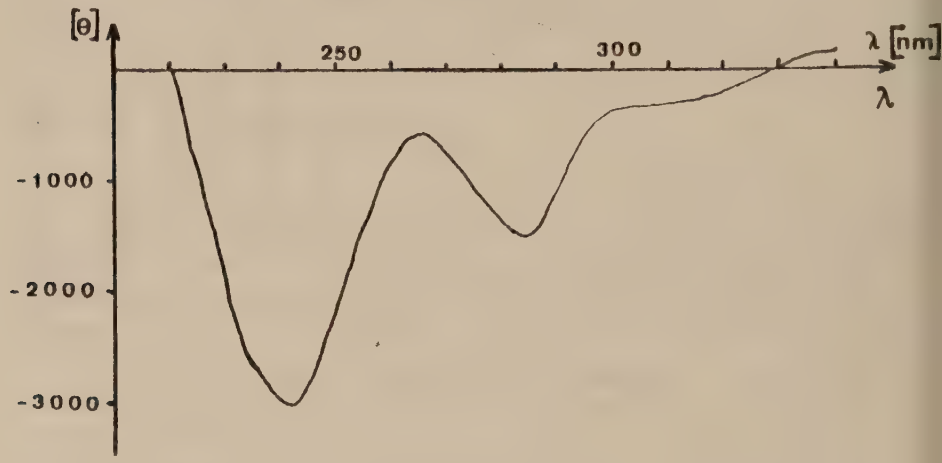


Abb. 31: CD-Spektrum von 14

33 E.P. Burrows, St.L. Jones und H.E. Smith, J.org.Chem. 38, 3797 (1973)

34 G. Snatzke und P.C. Ho, Tetrahedron 27, 3645 (1971)

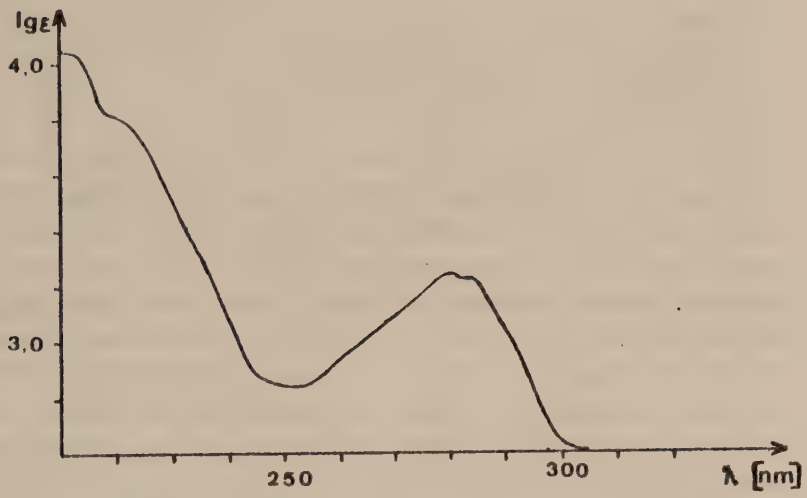


Abb. 32: UV-Spektrum von 14

Die negativen Cotton-Effekte im CD-Spektrum bei 285 nm und 243 nm in der Nähe der UV-Maxima von 286 nm, 282 nm und 220 nm sprechen ebenfalls für die 6α-Struktur 14 der erhaltenen Aminoverbindung.

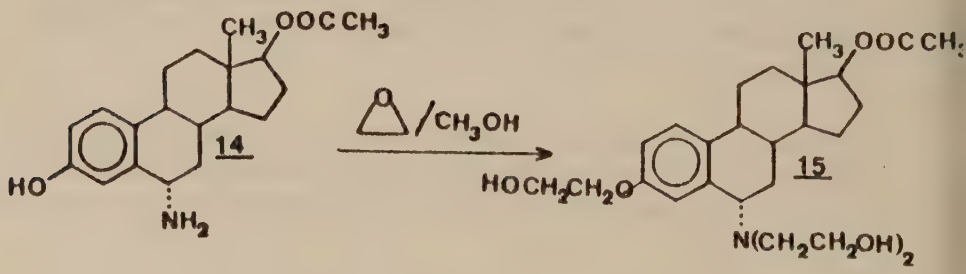
Protonenresonanzspektrum und Circulardichroismus lassen also den Schluß zu, daß die Reduktion der Oximgruppe stereoselektiv erfolgt und ausschließlich die 6α-Aminoverbindung 14 gebildet worden ist.

5. Einführung der Stickstofflostgruppierung

5.1 Hydroxyethylierung von 14

5.1.1 Umsetzung von 14 mit Oxiran

Die selektive Hydroxyethylierung primärer Aminogruppen in ortho-Stellung zu phenolischen Hydroxylgruppen ist in der Literatur beschrieben[10,11,12]. Hierbei hatte es sich, um unkontrollierte Reaktionen der Hydroxylgruppe zu vermeiden, als erforderlich erwiesen, deren Dissoziation durch Zusatz von Essigsäure zurückzudrängen. Unter analogen Bedingungen trat bei der Umsetzung von 14 mit überschüssigem Oxiran als Reagens offenbar bedingt durch die stärkere Basizität der aliphatischen Aminogruppe von 14 keine Reaktion ein. Auch eine Variation der Reaktionsbedingungen führte nicht zum Erfolg. Der Verzicht auf den Säurezusatz führte erwartungsgemäß durch Nebenreaktionen an der Hydroxylgruppe zu einem kompliziert zusammengesetzten Reaktionsgemisch, aus welchem durch präparative Schichtchromatographie das 3-(2-Hydroxyethoxy)-6α-bis(2-hydroxyethyl)amino-1,3,5(10)-estratrien-17β-ylacetat 15 isoliert werden konnte.



Das IR-Spektrum von 15 zeigt eine breite und intensive Absorptionsbande der assoziierten Hydroxylvalenzschwingung zwischen 3 100 cm^{-1} und 3 600 cm^{-1}. Bei 1 720 cm^{-1} ist die Carbonylbande des Acetylesters zu erkennen.

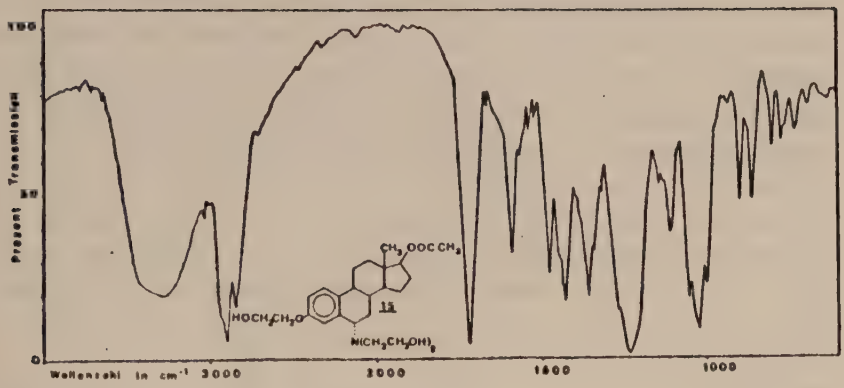


Abb. 33: IR-Spektrum von 15

Im Massenspektrum von 15 ist der Molekülpeak m/e 461 zu erkennen, der Peak des Fragmentions bei m/e 443 ist durch H_2O-Abspaltung, bei 430 durch CH_2OH-Abspaltung zu erklären. Ein weiteres charakteristisches Bruchstück entsteht bei m/e 417 durch Umlagerung unter Abspaltung von CH_2=CHOH aus dem phenolischen Ether und durch zusätzliche Abspaltung von CH_2OH das Fragmention bei m/e 386. Durch Eliminierung der $HN(CH_2CH_2OH)_2$-Gruppierung aus dem Molekülion entsteht das Fragmention bei m/e 356 und durch Eliminierung aus dem Radikalkation m/e 417 der Basispeak m/e 312.

Abb. 34: Massenspektrum von 15

Im Protonenresonanzspektrum von 15 sind die Singuletts der angulären Methylgruppe bei 0,76 ppm und der Acetylgruppe am C-17 bei 2,0 ppm unverändert. Die aromatischen Protonen absorbieren zwischen 6,6 ppm und 7,5 ppm leicht tieffeldverschoben gegenüber der Vorstufe. Zwischen 3,5 ppm und 5,0 ppm überlagern sich die 12 Protonen der Seitenketten mit den Protonen am C-6 und C-17.

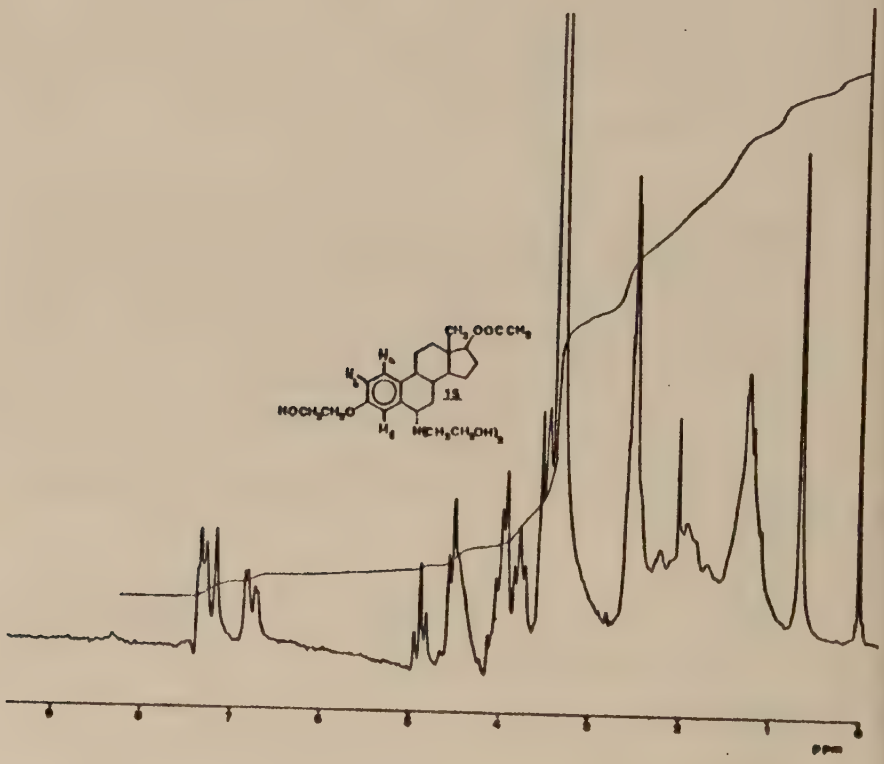
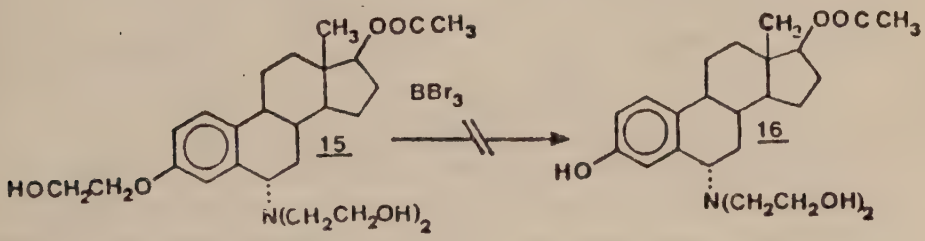


Abb. 35: Protonenresonanzspektrum von 15 in DMSO-d_6

5.1.2 Versuche zur Abspaltung der phenolischen Hydroxyethylgruppe von 15

Da die selektive Hydroxyethylierung der primären Aminogruppe von 14 nicht gelungen war, sollte die O-ständige Hydroxyethylgruppe von 15 für die weiteren Umsetzungen wieder entfernt werden. Als schonendes Reagens bot sich Bortribromid an, das Phenolether schon bei Raumtemperatur spaltet[35,36,37,38]. Trotz Variation der Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt nicht aus den kompliziert zusammengesetzten Reaktionsgemischen isoliert werden.



5.2 Versuche zur selektiven Einführung der Benzyletherschutzgruppe unter Erhalt der primären Aminogruppe

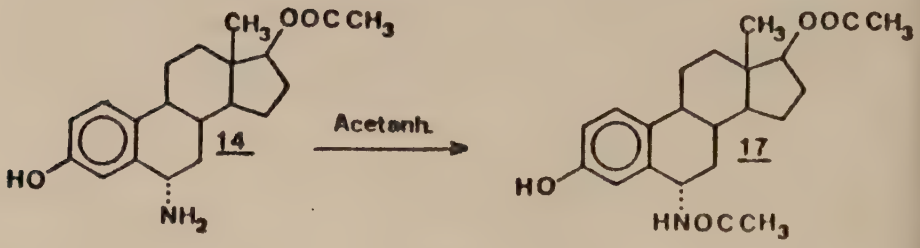
Ein Alternativversuch, die Nebenreaktionen an der phenolischen Hydroxylgruppe bei der N-Alkylierung zu vermeiden, führte über den Benzylether 20. Dieser konnte durch selektive Acetylierung der Aminogruppe von 14, O-Benzylierung des Diacetylprodukts 17 und anschließende Entfernung beider Acetylgruppen von 18 erhalten werden.

---

35 F.L. Benton und T.E. Dillon, J.Am.Chem.Soc. 64, 1128 (1942)
36 J.F.W. McOmie und D.E. West, Tetrahedron 24, 2289 (1968)
37 J.F.W. McOmie und D.E. West, Org.Synth. 49, 50 (1969)
38 K. Ponsold und E. Wagner, Z.Chem. 17 486 (1977)

5.2.1 Acetylierung von 14

Die selektive N-Acetylierung der Aminoverbindung 14 gelang ohne Schwierigkeiten mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur.



Die erfolgreiche Umsetzung wird durch die Amidbanden bei 1 640 cm^{-1} und 1 540 cm^{-1} im IR-Spektrum von 17 bestätigt. Bei 1 725 cm^{-1} absorbiert die Carbonylvalenzschwingung des aliphatischen Esters und im OH- und NH-Valenzschwingungsbereich liegen eine scharfe Bande bei 3 380 cm^{-1} und eine breitere bei ungefähr 3 200 cm^{-1}.

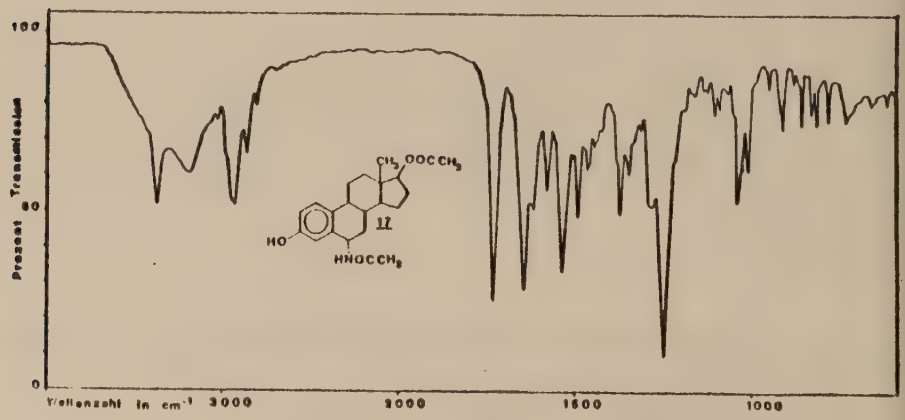


Abb. 36: IR-Spektrum von 17

Im Massenspektrum bestätigt der Molekülpeak bei m/e 371 die Umsetzung. Durch Abspaltung einer Hydroxylgruppe bzw. des CH_3-CO-Radikals entstehen die Fragmentionenpeaks bei m/e 354 und m/e 328. Der Basispeak bei m/e 312 wird durch Abspaltung von Acetamid vom Molekülion gebildet.

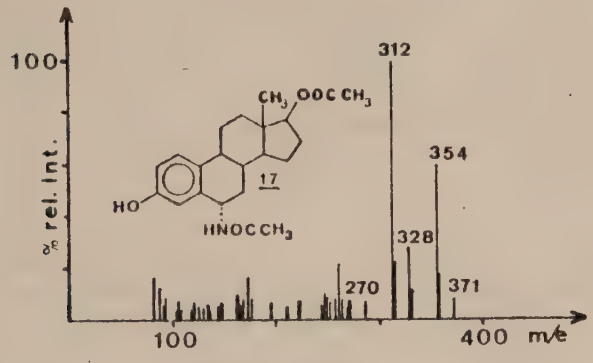


Abb. 37: Massenspektrum von 17

Im Protonenresonanzspektrum erkennt man die Methylsinguletts der angulären Methylgruppe bei 0,78 ppm, der Acetamidgruppe bei 1,89 ppm und der Acetylestergruppe bei 2,04 ppm. Das Proton am C-17 bildet ein Triplett bei 4,62 ppm, während das schlecht aufgelöste Multiplett bei 4,8 ppm bis 5,1 ppm durch das β-ständige Proton am C-6 hervorgerufen wird. Charakteristisch für die Struktur von 17 sind auch das Dublett des Protons des sekundären Säureamids bei 8,16 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 10 Hz und das Singulett des phenolischen Protons bei 9,1 ppm. Die drei aromatischen Protonen treten zwischen 6,5 ppm und 7,2 ppm in Resonanz, wobei die Hochfeldverschiebung von H_c gegenüber der Vorstufe von 7,1 ppm auf 6,6 ppm auffällt.

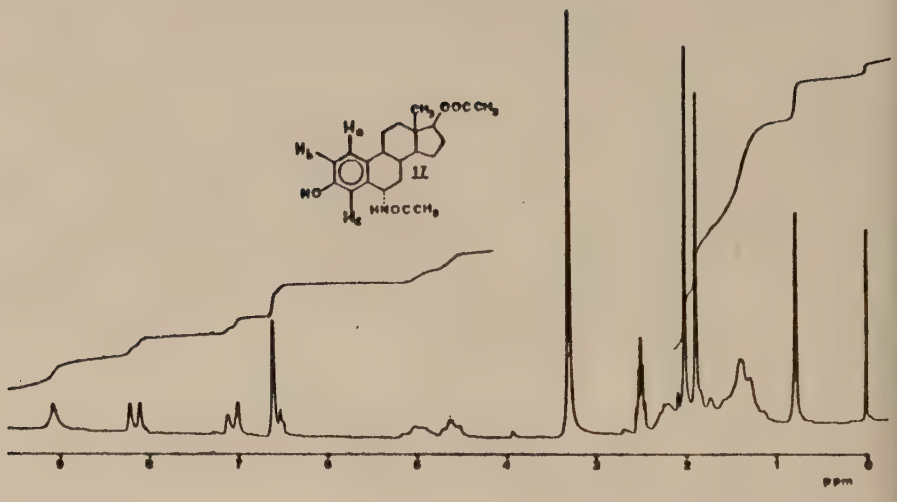
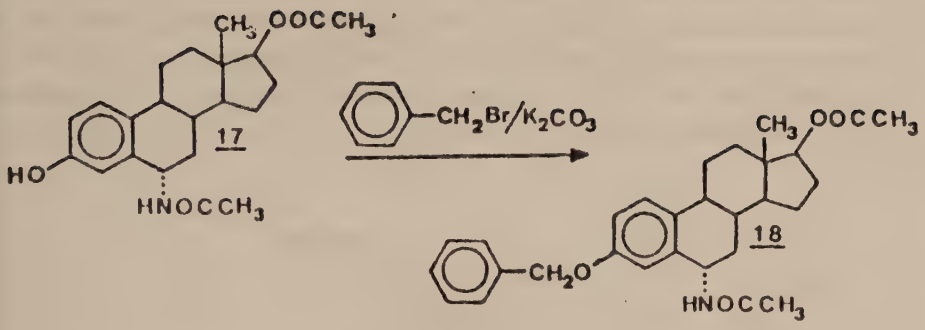


Abb. 38: ^{1}H-NMR-Spektrum von 17 in DMSO-d_6

5.2.2 Darstellung von 6α-Acetamido-3-benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ylacetat (18)

17 wurde nach der Claisenschen Carbonatmethode[39] in wasserfreiem Aceton mit Benzylbromid zu 18 umgesetzt.

39 L. Claisen und D.E. Eisleb, Justus Liebigs Ann.Chem. 401, 29 (1913)



Das IR-Spektrum von 18 zeigt im Gegensatz zum Spektrum von 17 nur noch eine scharfe Bande bei 3 390 cm^{-1} im Bereich der OH- und NH-Valenzschwingungen. Bei 1 720 cm^{-1} absorbiert die Carbonylschwingung der Estergruppe und bei 1 665 cm^{-1} die der Säureamidgruppe. Die N-H-Deformationsbande (Amidbande II) tritt bei 1 505 cm^{-1} auf.

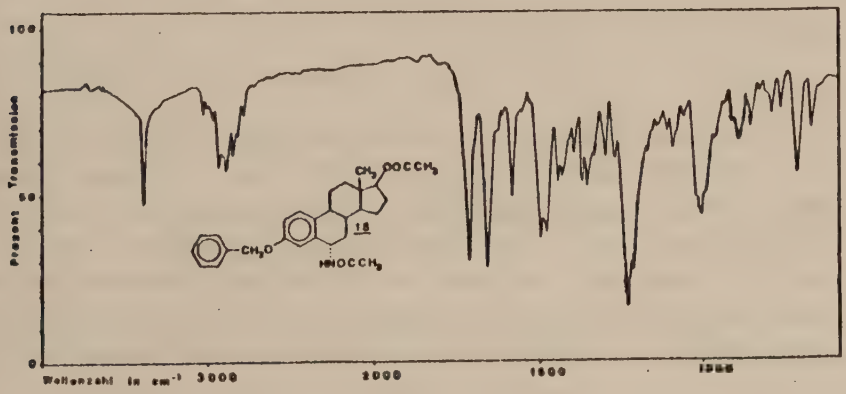


Abb. 39: IR-Spektrum von 18

Im Massenspektrum erscheint bei m/e 461 der Molekülpeak. Weitere Fragmentierungen bei m/e 446, 419 und 402 entstehen durch Abspaltung von einer Methylgruppe, von Keten bzw. von Acetamid aus dem Molekülion. Durch zusätzliche Abspaltung des Benzylrestes von den Fragmentationen bei m/e 446, 419 und 402 kommen die Peaks bei m/e 355, 328 bzw. 311 zustande. Den Basispeak bildet erwartungsgemäß das Tropyliumion bei m/e 91.

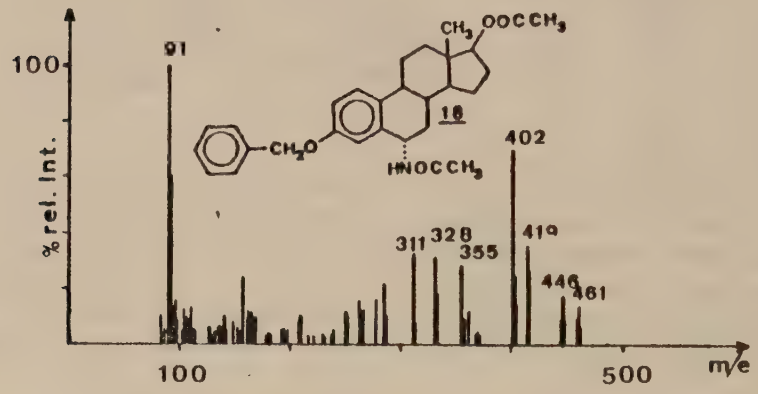


Abb. 40: Massenspektrum von 18

Im Protonenresonanzspektrum fällt das scharfe Singulett bei 5,09 ppm auf, das durch die Methylenprotonen des phenolischen Benzylethers hervorgerufen wird. Unter diesem Signal liegt noch das Multiplett des Protons am C-6, die Integration entspricht deshalb insgesamt 3 Protonen. Bei 0,78 ppm absorbiert die anguläre Methylgruppe, bei 1,89 ppm und 2,09 ppm erkennt man die Methylsinguletts der Säureamid- und der aliphatischen Estergruppe.

Das Dublett bei 8,28 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 10 Hz wird vom Säureamidproton hervorgerufen. Die Signale zwischen 6,9 ppm und 7,5 ppm entsprechen insgesamt acht aromatischen Protonen.

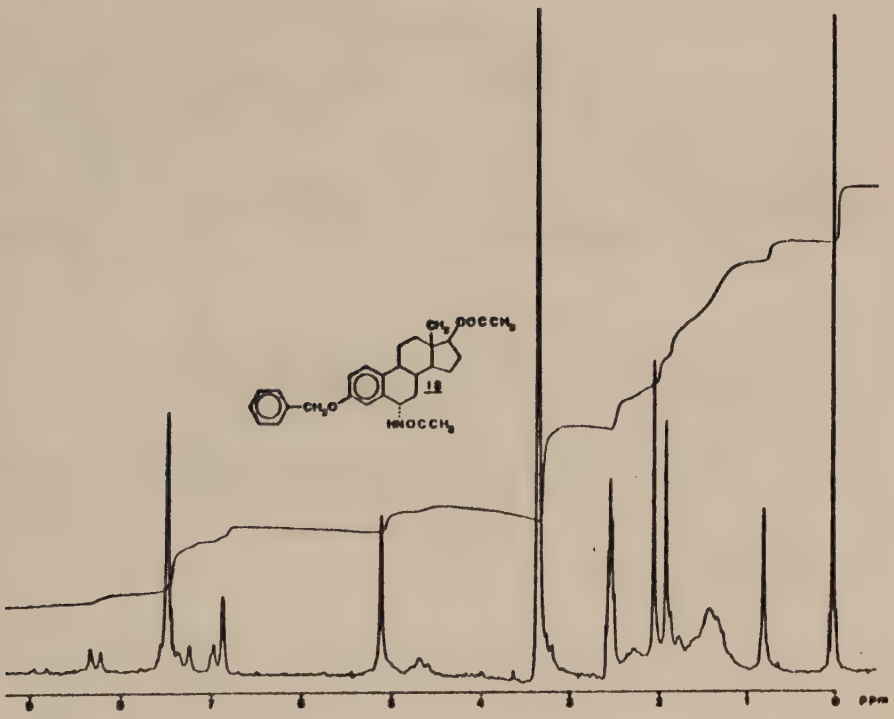
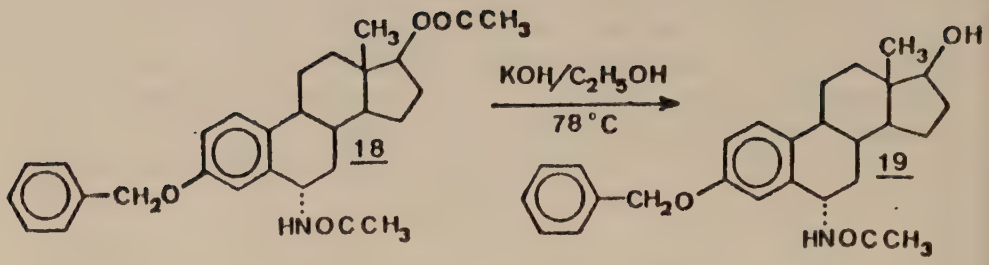


Abb. 41: Protonenresonanzspektrum von 18 in DMSO-d_6

5.2.3 Darstellung von 6α-Acetamido-3-benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol (19)

Die Abspaltung der beiden Acetylgruppen wurde stufenweise durchgeführt. Bei der Hydrolyse mit Kaliumhydroxid in wäßrigem Ethanol gelang selbst bei Rückflußtemperatur nur die Spaltung der Acetylestergruppe.



Im IR-Spektrum des Hydrolyseprodukts 19 fehlt die Estercarbonylbande der Vorstufe bei 1 725 cm^{-1}, die Amidbanden bei 1 645 cm^{-1} und 1 545 cm^{-1} sind dagegen noch deutlich erkennbar. Die Absorptionsbande im OH- und NH-Valenzschwingungsbereich ist durch die hinzugekommene Hydroxylgruppe erwartungsgemäß verstärkt und verbreitert.

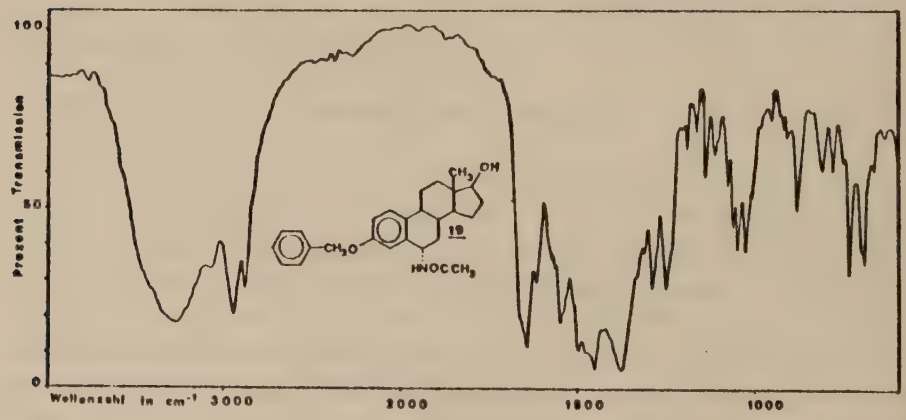


Abb. 42: IR-Spektrum von 19

Im Massenspektrum erscheint der Molekülpeak bei m/e 419, Fragmentionen entstehen durch Abspaltung von Keten aus der Acetylgruppe bei m/e 377, von Acetamid bei m/e 360 und des Benzyl-

restes bei m/e 328. Den Basispeak bildet das Tropyliumkation aus dem Benzylrest bei m/e 91.

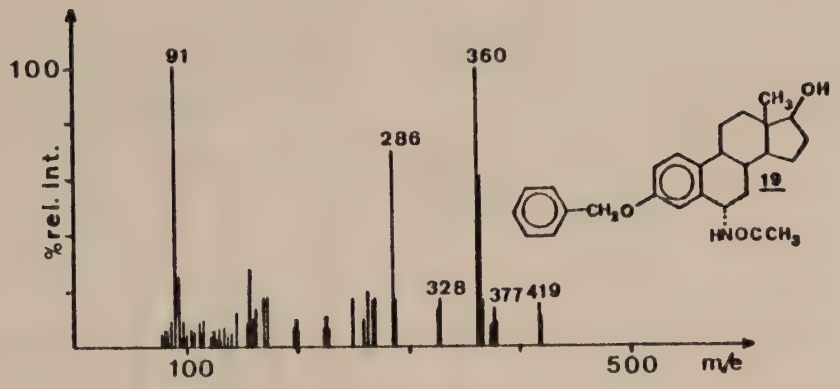


Abb. 43: Massenspektrum von 19

Im Protonenresonanzspektrum fehlt das Methylsignal der Acetylestergruppe, das Singulett der angulären Methylgruppe am C-13 ist durch den fehlenden Einfluß des Acetylrestes im Vergleich zur Vorstufe um 0,11 ppm zu höherem Feld nach 0,67 ppm verschoben. Die anderen Protonen treten nahezu unverändert gegenüber der Vorstufe in Resonanz.

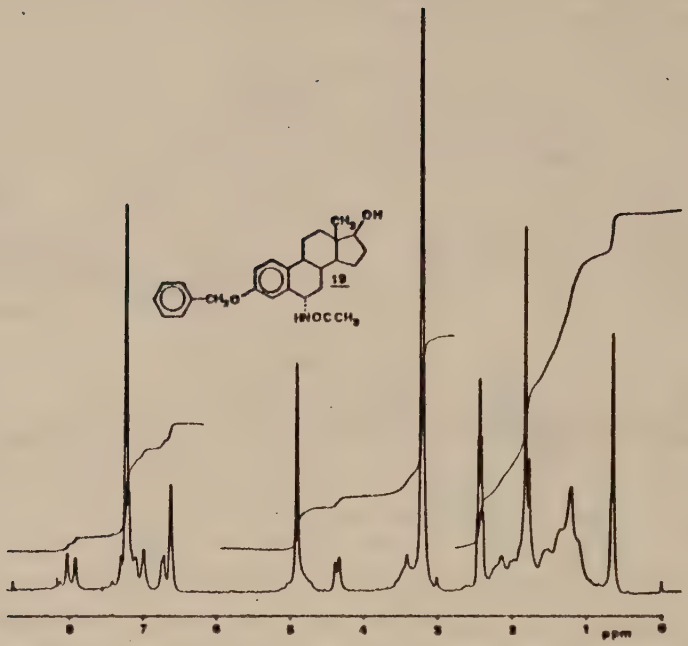
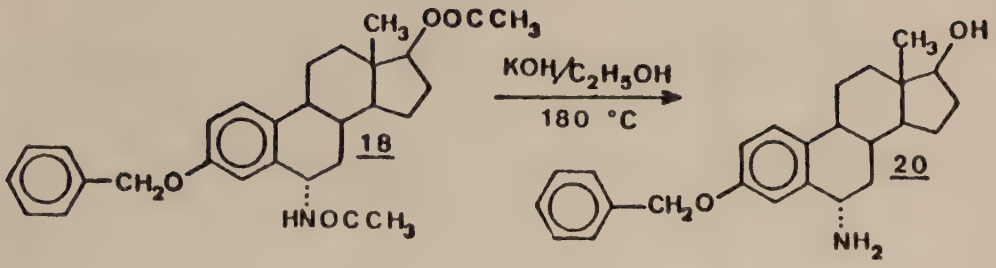


Abb. 44: ^{1}H-NMR-Spektrum von 19 in DMSO-d_6

5.2.4 Hydrolyse der Säureamidgruppe in 18 und 19 zum 6α-Amino-3-benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol (20)

Nach der von Schmidt-Thomée[40] vorgeschlagenen Methode zur Spaltung schwer hydrolysierbarer Carbonsäureamide durch Umsetzung mit Kaliumhydroxid in Ethylenglykol bei 180° C konnte aus 18 nur wenig Amin 20 erhalten werden. Mit der höheren Ausbeute von 91 % gelang die Darstellung von 20 durch Umsetzung mit Natriumhydroxid in wäßrigem Ethanol bei der gleichen Temperatur im Autoklaven. Bei dünnschichtchromatographischer Kontrolle der Reaktion mit der Monoacetylverbindung 19 als Vergleich, zeigte sich, daß die Reaktion in zwei Schritten ablief und zuerst die Estergruppe gespalten wurde.

40 J. Schmidt-Thomée, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 88, 895 (1955)



Im IR-Spektrum von 20 fehlen im Vergleich zu 19 die Amidbanden bei 1 645 cm^{-1} und 1 545 cm^{-1}.

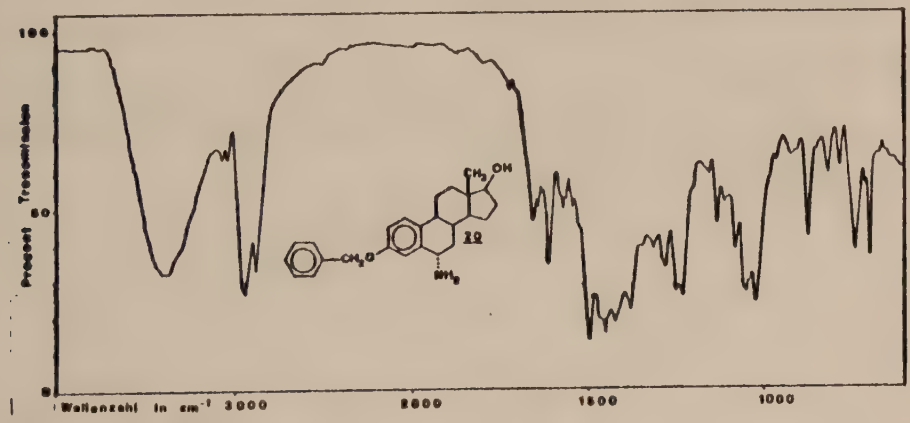


Abb. 45: IR-Spektrum von 20

Der Molekülpeak ist im Massenspektrum von 20 bei m/e 377 deutlich zu erkennen. Das Tropyliumion aus der Benzylgruppe bei m/e 91 sowie das Fragmention bei m/e 360, das durch Ammoniakeliminierung aus dem Molekülion entstanden ist, bilden die stärksten Peaks des Spektrums mit gleicher Intensität.

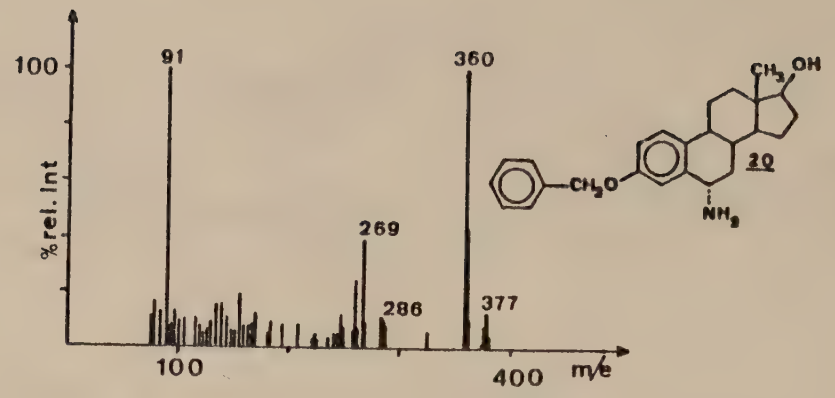


Abb. 46: Massenspektrum von 20

Im Protonenresonanzspektrum von 20 fehlen im Vergleich zu 19 die Signale für das Amidproton und das Singulett der Methylprotonen der Acetylaminogruppe.

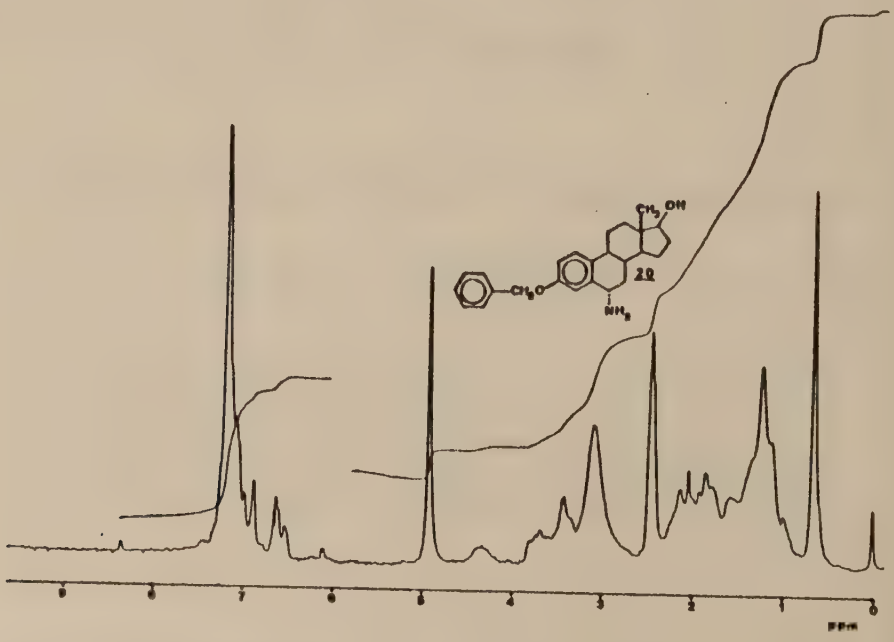
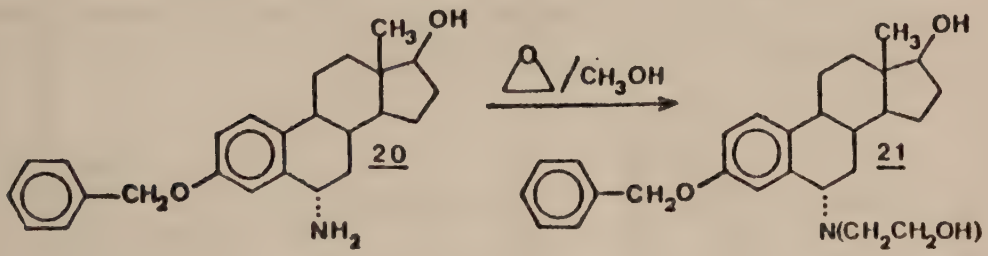


Abb. 47: Protonenresonanzspektrum von 20 in DMSO-d_6

5.3 Umwandlung der Aminoverbindung 20 in 6α-Bis(2-chlorethyl)amino-1,3,5(10)-estratrien-3,17β-diol (23)

5.3.1 Hydroxylierung von 20 zum 6α-Bis(2-hydroxyethyl)amino-3-benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol (21)

Die Aminogruppe in 20 konnte nun selektiv mit Oxiran hydroxyliert werden.



Im IR-Spektrum von 21 treten keine wesentlich veränderten Absorptionsbanden gegenüber der Vorstufe 20 auf.

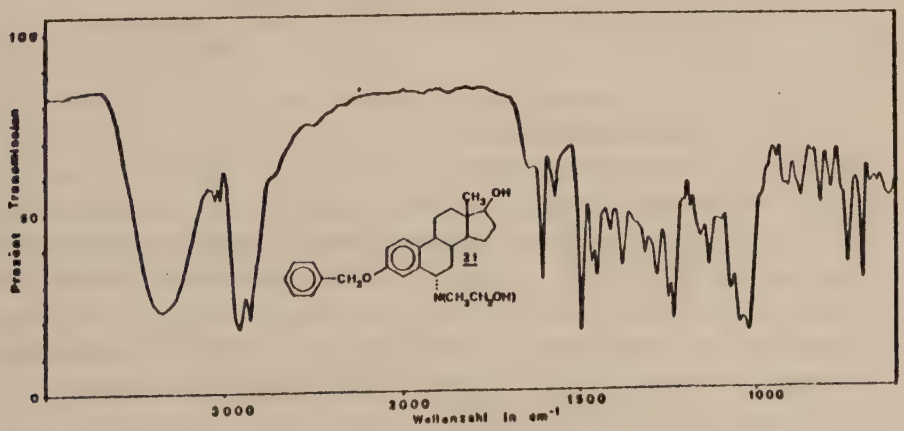


Abb. 48: IR-Spektrum von 21

Der Molekülpeak m/e 465 ist im Massenspektrum von 21 schwach zu erkennen. Die stärksten Peaks des Spektrums werden durch das Tropyliumion aus der Benzylgruppe bei m/e 91 und die Fragmentionen m/e 377 bzw. m/e 360 gebildet. Ersteres entsteht durch zweimalige CH_2=CHOH-Eliminierung, das andere durch Diethanolaminabspaltung jeweils aus dem Molekülion. Weitere Fragmentionen bei m/e 448 bzw. m/e 447 bilden sich durch Hydroxyl- bzw. Wasserelimination, die Bruchstücke bei m/e 434 bzw. 403 durch einmalige bzw. zweimalige CH_2OH-Abspaltung und durch Benzylradikalelimination von den Basispeaks m/e 377 bzw. m/e 360 die Fragmentionen m/e 286 bzw. m/e 269.

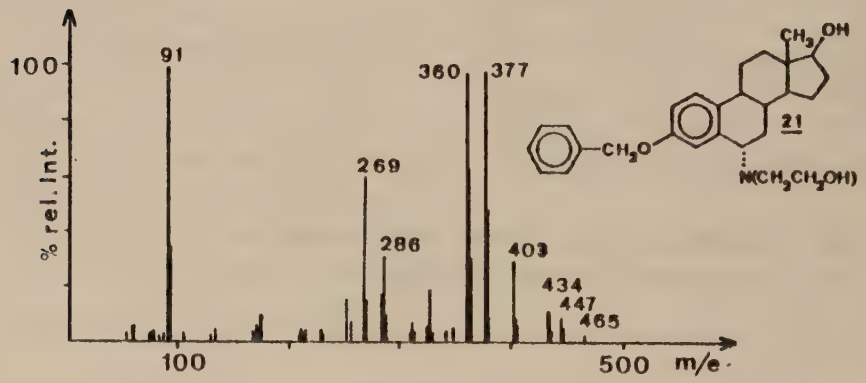


Abb. 49: Massenspektrum von 21

Im Protonenresonanzspektrum von 21 absorbieren zwischen 3,5 ppm und 4,0 ppm die vier CH_2O-Protonen der Seitenkette und die Protonen am C-6 bzw. am C-17. Zwischen 2,6 ppm und 2,8 ppm treten die vier CH_2-N-Protonen in Resonanz, die weiteren Absorptionssignale bleiben nahezu lagestabil gegenüber der Vorstufe.

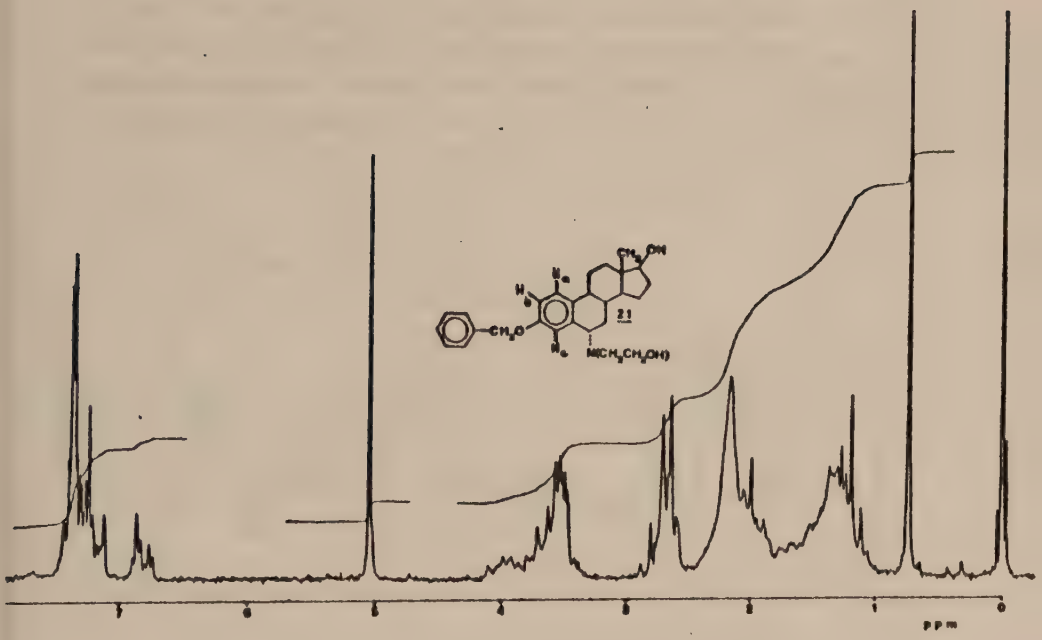
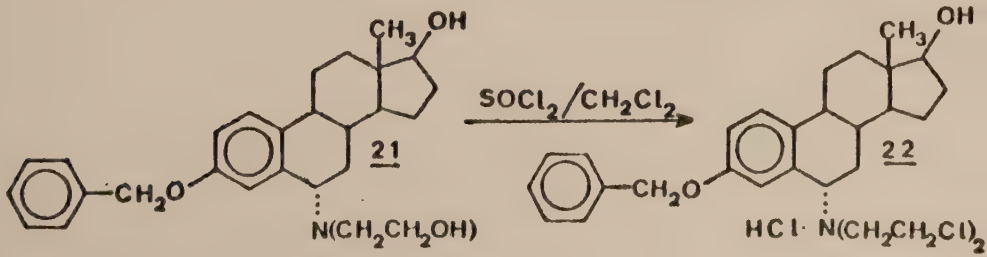


Abb. 50: ^{1}H-NMR-Spektrum von 21 in $CDCl_3$

5.3.2 Chlorierung des Hydroxyethylierungsproduktes

21 wurde mit Thionylchlorid in wasserfreiem Methylenchlorid zum Hydrochlorid des 3-Benzyloxy-6α-bis(2-chlorethyl)amino-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol (22) umgesetzt.



Im IR-Spektrum von 22 fällt die stark strukturierte breite $N\text{-}H^{+}$-Valenzschwingung mit ihrem Maximum bei 2 530 cm^{-1} auf. Die Intensität der Hydroxylbande bei 3 380 cm^{-1} hat gegenüber dem Spektrum von 21 abgenommen, die übrigen Absorptionsbanden zeigen nur geringe Veränderungen im Vergleich zur Vorstufe.

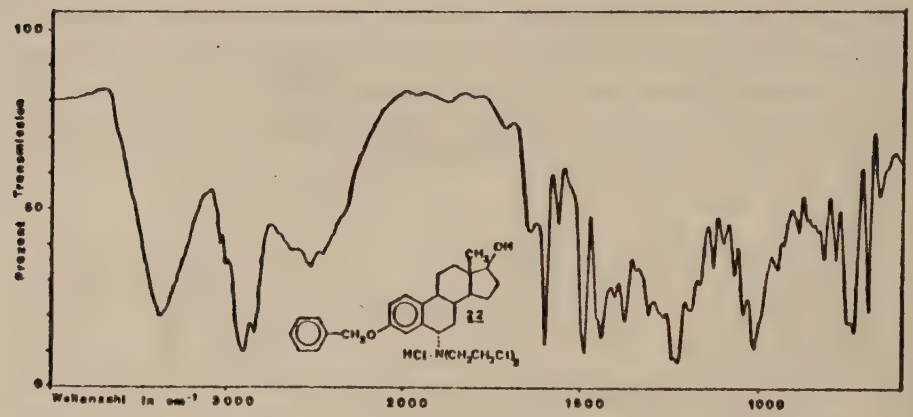


Abb. 51: IR-Spektrum von 22

Da von 22 kein befriedigendes Massenspektrum durch Elektronenstoßionisation erhalten werden konnte, wurde ein Felddesorptionsspektrum aufgenommen. Auch im FD-Massenspektrum ist das Molekülion m/e 501 nur schwach zu erkennen, die Fragmentionen m/e 465 bzw. m/e 360 werden durch Eliminierung von HCl bzw. der gesamten Lostgruppe gebildet. Im Gegensatz zum Elektronenstoßionisationsspektrum sind erwartungsgemäß nur wenige weitere Fragmentionen zu erkennen.

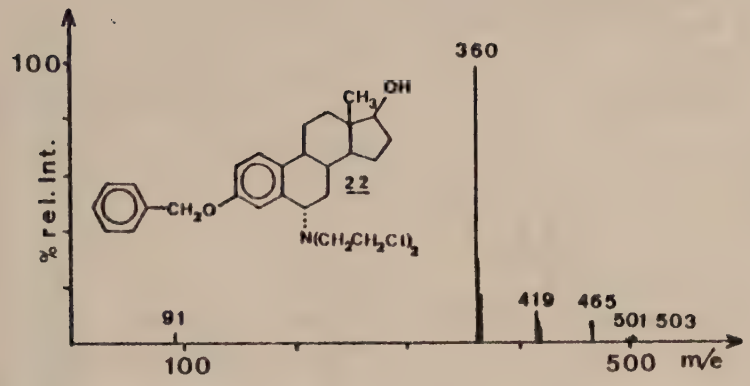


Abb. 52: FD-Massenspektrum von 22

Im Protonenresonanzspektrum von 22 fällt im Bereich zwischen 6,9 ppm und 8,2 ppm die Tieffeldverschiebung des Protons am C-4 nach 8,1 ppm auf. Die Absorptionen der Protonen am C-1 und C-2 überlagern sich, das Proton am C-2 tritt bei 7,0 als Doppeldublett mit den Kopplungskonstanten von 2 Hz und 8 Hz und das Proton am C-1 bei 6,9 ppm als Dublett in Resonanz.

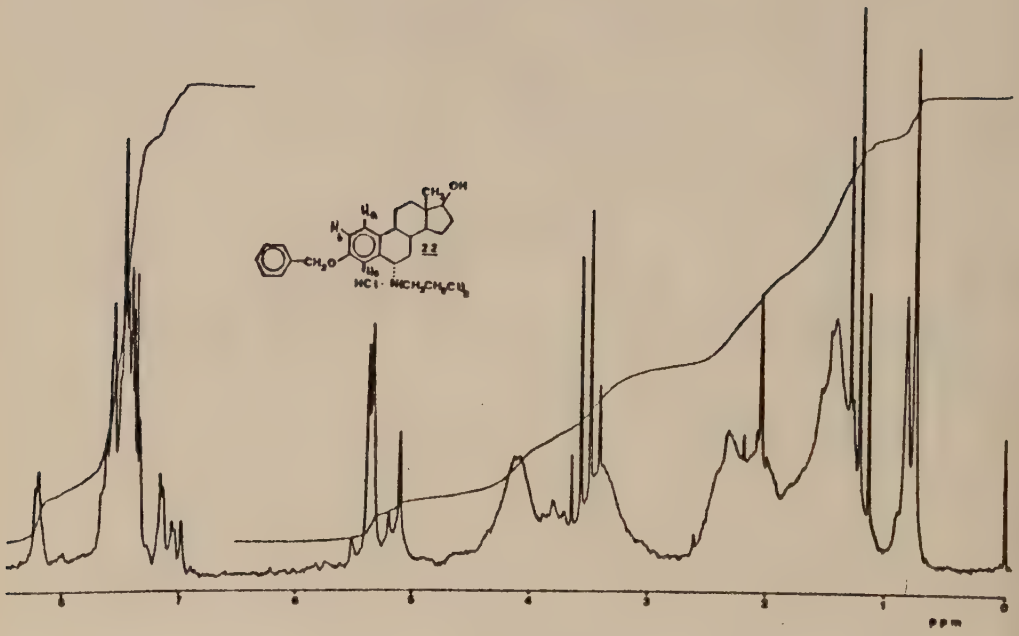
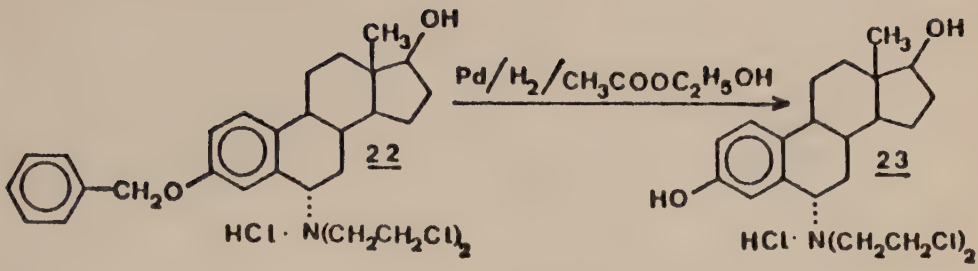


Abb. 53: Protonenresonanzspektrum von 22 in $CDCl_3$

5.3.3 Abspaltung der Schutzgruppe von 22

Die Abspaltung der Schutzgruppe gelang durch katalytische Hydrierung mit Palladium/Kohle als Katalysator in Essigsäureethylester als Lösungsmittel. Die Elementaranalyse bestätigte die gelungene Umsetzung zum 6α-Bis(2-chlorethyl)amino-1,3,5(10)-estratrien-3,17β-diol.



Im IR-Spektrum sind im Vergleich zur Vorstufe keine wesentlichen Veränderungen zu erkennen.

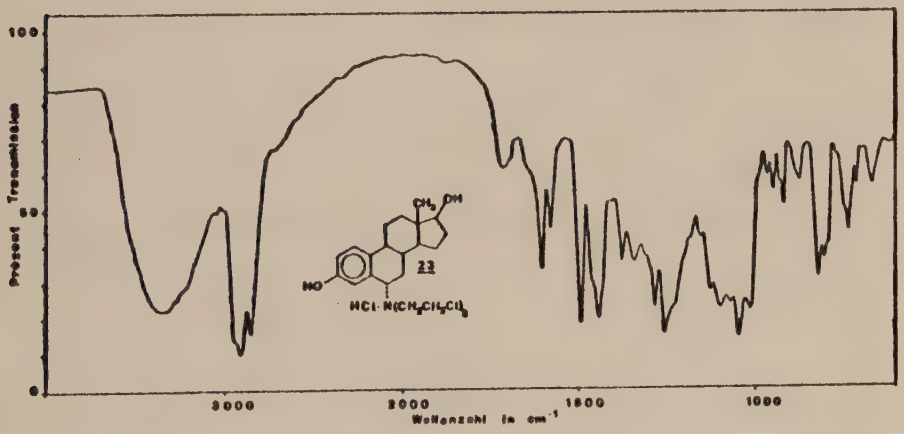


Abb. 54: IR-Spektrum von 23

Im durch Elektronenstoßionisation erhaltenen Massenspektrum fehlt erwartungsgemäß der Mokekülpeak.

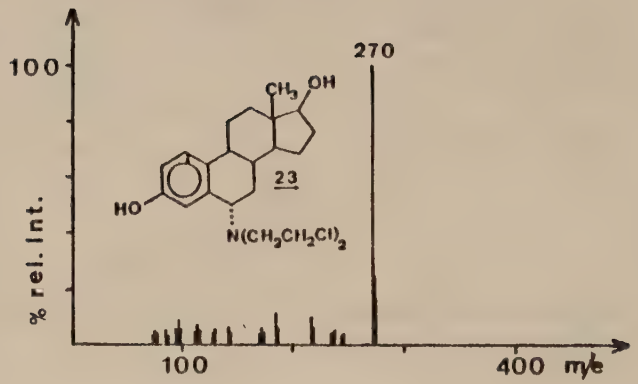


Abb. 55: Massenspektrum von 23

Im Protonenresonanzspektrum fällt im Vergleich zum Spektrum von 22 das Fehlen der Methylenprotonen der Benzylgruppe bei 5,3 ppm auf. Im aromatischen Bereich ist nur noch das ABX-System der drei Protonen am C-1, C-2 und C-4 zu erkennen. Das Proton am C-1 absorbiert bei 7,0 ppm als Dublett mit der Kopplungskonstante von 8 Hz, das Proton am C-2 als Doppeldublett bei 6,5 Hz mit den Kopplungskonstanten von 8 Hz und 3 Hz und das Proton am C-4 bei 6,47 ppm. Im aliphatischen Bereich absorbieren die drei Protonen der angulären Methylgruppe bei 0,68 ppm und zwischen 2,5 ppm und 4 ppm 11 Protonen, die zur Seitenkette und den Protonen am C-6, C-17 und der 17β-OH-Gruppe gehören.

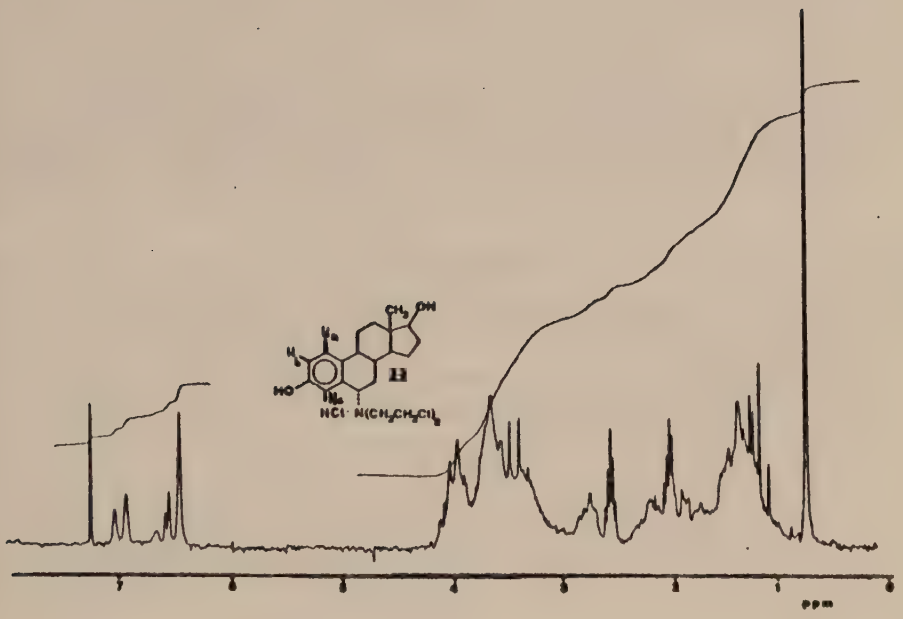
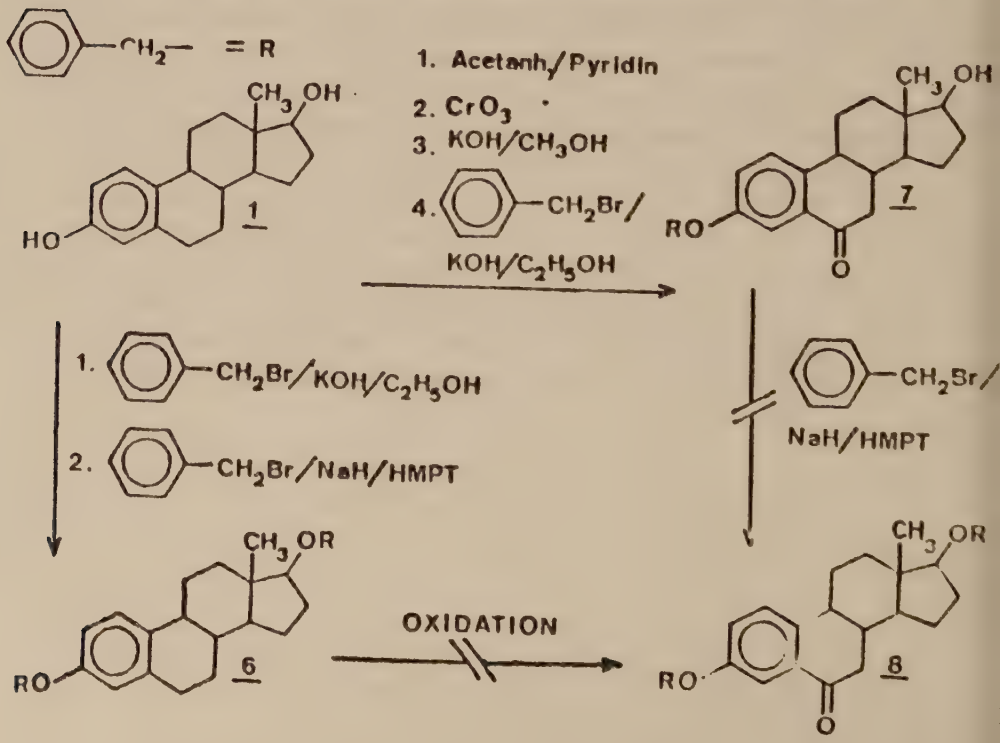


Abb. 56: ^{1}H-NMR-Spektrum von 23 in DMSO-d_6 und $CDCl_3$

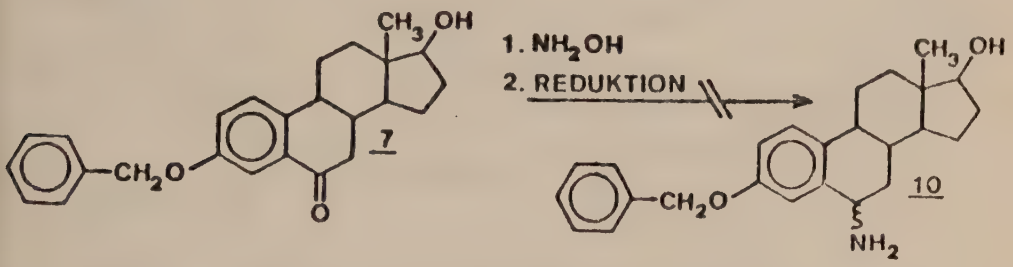
Zusammenfassung

Durch Verknüpfung des östrogenen Trägermoleküls Estradiol in Position 6 mit einer Stickstofflostgruppierung wurde versucht, eine tumorhemmende Verbindung mit hoher Affinität zu Östrogenrezeptoren im menschlichen Mammakarzinom zu synthetisieren.

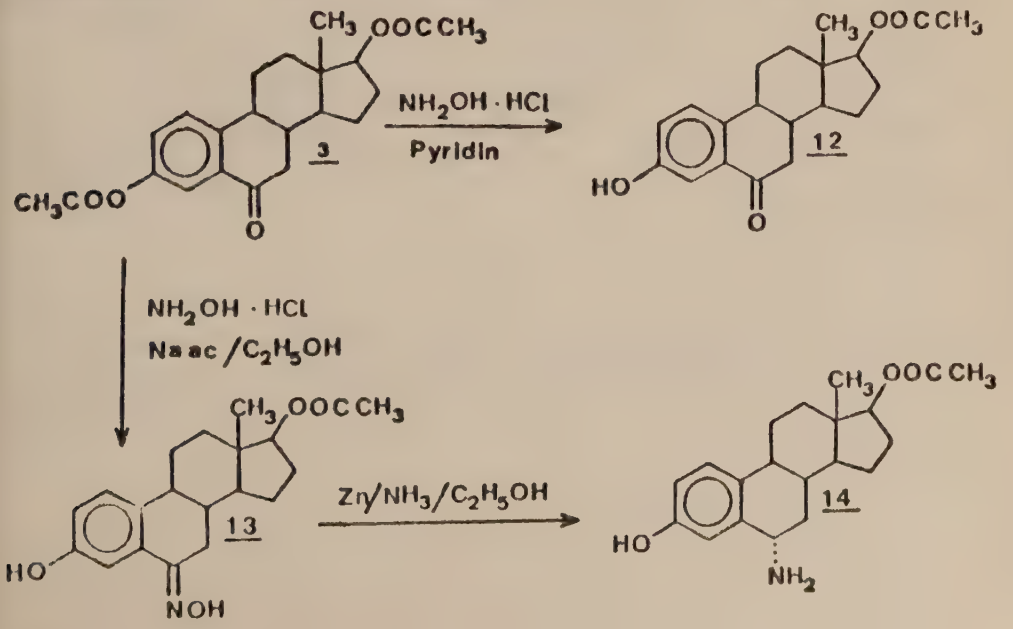
Als Ausgangsprodukt der Synthese diente das Estradiol (1). Nach Acetylieren der Hydroxylgruppen konnte Position 6 mit Chrom(VI)-oxid zum Keton oxidiert werden. Durch alkalische Hydrolyse der Acetylgruppen und anschließende Benzylierung wurde versucht, die Hydroxylgruppen durch die besser geeigneten Benzylgruppen zu schützen. Obwohl die Einführung beim Estradiol (1) selbst gelang, scheiterten die Versuche beim 6-Ketoprodukt (7). Auch die Oxidation des Dibenzylethers (6) zum gewünschten Produkt 8 gelang aufgrund der Empfindlichkeit der Benzyletherschutzgruppe nicht.



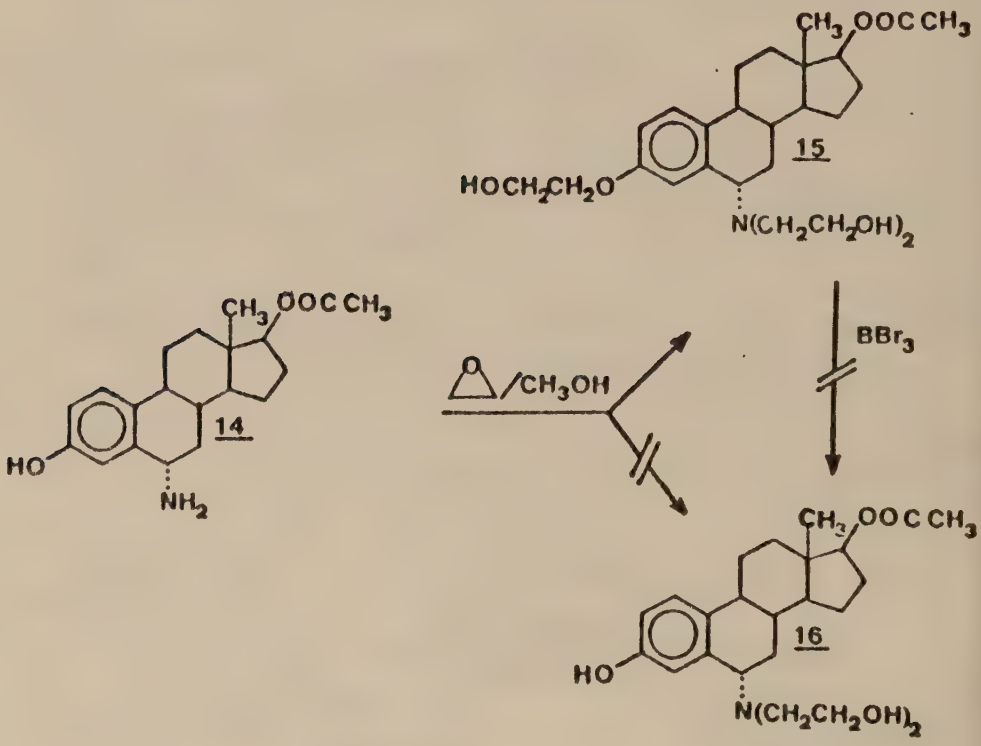
Da die sekundäre alkoholische Gruppe in Position 17 des Steroidgerüsts erfahrungsgemäß aufgrund ihrer sterischen Hinderung sowohl gegenüber Ethylenoxid als auch gegen substituierende Reagenzien sehr resistent ist, konnte bei den folgenden Umsetzungen auf ihren Schutz im Monobenzylether (7) verzichtet werden. Nach der Umsetzung zum Oxim scheiterte jedoch die Reduktion zum Amin 10 aufgrund der Empfindlichkeit der Benzylschutzgruppe.



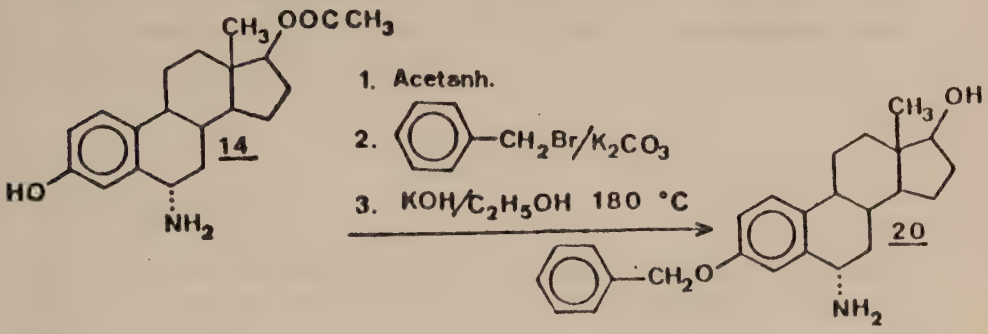
Aus diesem Grunde sollten die Hydroxylgruppen vor der weiteren Umsetzung mit Acetylgruppen geschützt werden. Bei der Oximierungsreaktion von 3 entstand jedoch unter Abspaltung einer Acetylgruppe das Oxim 13, das mit Zink in ammoniakalischem Ethanol zum Amin 14 reduziert werden konnte. Bei der Umsetzung entstand stereospezifisch das α-Diastereomer.



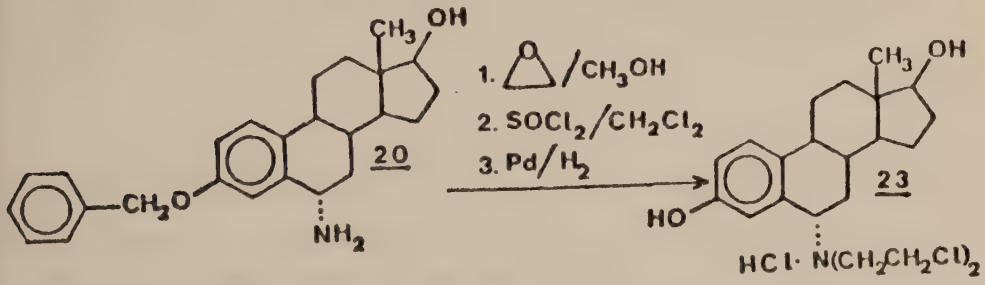
Das Amin 14 mit freier phenolischer Hydroxylgruppe konnte nur im neutralen Medium umgesetzt werden, deshalb entstand nicht das gewünschte Produkt 16, sondern der Hydroxyethylether 15. Eine Spaltung des Ethers mit Bortribromid schlug fehl.



Alternativ konnte durch Acetylieren des Amins 14, Benzylieren der phenolischen Hydroxylgruppe und Entfernung der Acetylgruppen durch alkalische Hydrolyse das freie Amin 20 erhalten werden.



Nach Umsetzung von 20 mit Oxiran wurde die Seitenkette mit Thionylchlorid chloriert. Die hydrogenolytische Abspaltung der Benzyletherschutzgruppe mit Palladium als Katalysator ergab das gewünschte Lostderivat 23 des Estradiols mit freien Hydroxylgruppen am C-3 und C-17.



Alle Verbindungen wurden durch UV-, IR-, ^{1}H-NMR- und massenspektroskopische Untersuchungen sowie durch Elementaranalyse charakterisiert.

Aufgrund der großen Stufenzahl und der schlechten Ausbeute bei der Oxidation und der Abspaltung der Schutzgruppe konnte 23 vorläufig nur in geringen Mengen synthetisiert werden. Biologische Untersuchungen mit der neuen Lostverbindung waren daher noch nicht möglich.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunktbestimmungen

Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heiztischmikroskop ermittelt und sind nicht korrigiert.

Elektronenspektren

Die Messungen wurden mit dem Beckman-Spektralphotometer Modell 24 in 0,003 mmol Lösung - 0,015 mmol Lösung in Methanol durchgeführt.

Infrarotspektren

Die Aufnahme der Infrarotspektren erfolgte im Beckman-Infrarot-Spektralphotometer Modell IR 20 AX und Acculab 4 als KBr-Preßlinge.

Protonenresonanzspektren

Die Protonenresonanzspektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: Bruker WP-80 und Bruker HFX-90.
Als Lösungsmittel wurden deuteriertes Chloroform oder Dimethylsulfoxid verwendet, als interner Standard Tetramethylsilan.

Buchstaben zur Charakterisierung der Protonenresonanzsignale:
d = Dublett, dd = Doppeldublett, m = Multiplett, q = Quartett, s = Singulett, t = Triplett.

Circulardichroismus

Das CD-Spektrum wurde im chemischen Institut der Universität Tübingen mit einem CD 185 Gerät der Firma Roussel-Jouan, Paris, aufgenommen.

Massenspektren

Die Massenspektren wurden mit einem Varian Gerät CH 7 aufgenommen. Elektronenionisation 70 eV, das FD-Massenspektrum im chemischen Institut der Universität Tübingen mit einem Varian Gerät MAT 711.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen bestimmten das mikroanalytische Laboratorium der Firma Ilse Beetz, 8640 Kronach, und das chemische Institut der Universität Tübingen.

Dünnschichtchromatographie

Zur Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel 60-F_{254}-Glasplatten der Firma E. Merck, Darmstadt, mit einer Schichtdicke von 0,25 mm und zur präparativen Dünnschichtchromatographie mit einer Schichtdicke von 2 mm benutzt. Die Entwicklung der Platten erfolgte unter Kammersättigung, die Detektion im UV-Licht bei 254 nm. Die Zusammensetzung der Fließmittel ist in Volumenteilen angegeben:

I = Benzol/Essigsäureethylester 6:1
II = Benzol/Essigsäureethylester 3:1
III = Benzol/Essigsäureethylester/Diethylamin 3:1:1
IV = Benzol/Diethylamin 9:1

Säulenchromatographie

Als Sorbens für die Säulenchromatographie diente Kieselgel 60 mit einer Korngröße kleiner als 0,2 mm der Firma E. Merck, Darmstadt, das Verhältnis Sorbens/Rohprodukt betrug 200 g/g. Das Sorbens wurde in einem Rundkolben in dem unpolareren Teil des Fließmittels aufgeschwemmt, durch kurzes Anlegen eines Vakuums von Luftblasen befreit und in eine Glassäule überführt. Das Rohprodukt wurde in möglichst wenig der unpolareren Fließmittelkomponente gelöst und die Lösung auf die Säule gebracht.

1,3,5(10)-Estratrien-3,17β-diol-diacetat (2)[13]

Eine Lösung von 10,0 g (3,7 mmol) Estradiol (1) in 140 ml Pyridin wurde mit 35 ml Acetanhydrid 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde in gleiches Volumen Eiswasser gegossen und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Nach Waschen mit Eiswasser und Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser erhielt man 12,5 g (96 %) weiße Kristalle vom Schmp. 123 - 125° C (Lit. 123 - 126° C).

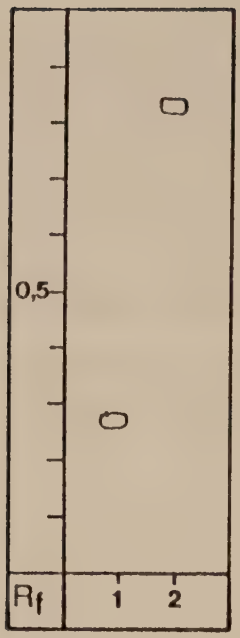


Abb. 57:

DC von 1 und 2

Fließmittel: I

IR: (cm^{-1}) = 1 750 (C=O, aliph. Ester),
1 715 (C=O, arom. Ester)

MS: m/e (rel.Int.) = 356 (8 %, M^+),
314 (100 %, $M^+ - C_2H_2O$)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 7,3 (d, H_a, J_{ab} = 9 Hz),
6,8 (dd, H_b, J_{ba} = 9 Hz, J_{bc} = 2 Hz),
6,7 (s, H_c), 4,7 (t, 17-C-H),
2,3 (s, CH_3-COO-Ar),
2,06 (s, CH_3-COO-Aliph.),
0,84 (s CH_3)

UV: λmax (lg ε) = 274(2,78), 267(2,82), 210(3,92)

$C_{22}H_{28}O_4$ (356,5) Ber.: C 74,13 H 7,92
Gef.: C 74,02 H 7,90

3,17β-Dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-6-on-diacetat (3)[13]

Eine Lösung von 12,0 g (2,8 mmol) 2 in 40 ml Eisessig wurde tropfenweise mit einer Lösung von 10 g Chrom(VI)-oxid (0,1 mol) in 60 ml Eisessig und 8 ml Wasser versetzt. Die Mischung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, danach mit 500 ml Wasser verdünnt und viermal mit je 500 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherextrakte wurden mit eiskalter gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung gewaschen, bis die Waschflüssigkeit pinkfarben war. Anschließend wurde mit einer Lösung aus 1 N Natriumkarbonat- und gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung und zuletzt mit Wasser gewaschen. Der über Magnesiumsulfat getrocknete Etherextrakt wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch SC mit Benzol/Essigsäureethylester 8:1 getrennt. Die das Keton 3 enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und im Vakuum eingeengt. Nach Umkristallisieren aus Ethanol verblieben 2,4 g (20 %) 3 vom Schmp. 173° C (Lit.: 173 - 175° C).

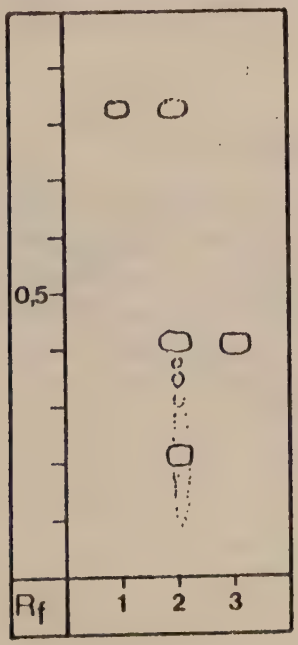


Abb. 58:

DC von 2 und 3

Fließmittel: I

1: 2
2: Rohprodukt
3: 3 nach der Säulenchromatographie

IR: (cm^{-1}) = 1 775 (C=O, arom. Ester),
1 735 (C=O, aliphatischer Ester),
1 685 (C=O, Keton)

MS: m/e (rel.Int.) = 370 (10 %, M^+),
328 (100 %, $M^+ - C_2H_2O$)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 7,6 (d, H_c, J_{cb} = 3 Hz),
7,4 (d, H_a, J_{ab} = 9 Hz),
7,22 (dd, H, J_{ba} = 9 Hz, J_{bc} = 3 Hz),
4,7 (t, 17-H-C), 2,32 (s, CH_3-CO, aromatisch),
2,06 (s, CH_3-CO, aliphatisch),
0,87 (s, CH_3, angulär)

UV: λmax (lg ε) = 296(3,28), 246(3,96), 211(4,25)

$C_{22}H_{26}O_5$ (370,4) Ber.: C 71,33 H 7,07
Gef.: C 71,15 H 7,01

3,17β-Dihydroxy-1,3,5(10)-estratrien-6-on (4)[13,14]

2 g (2,7 mmol) 3 wurden mit 50 ml 1 N methanolischer Kalilauge 24 h bei Raumtemperatur hydrolysiert. Unter Kühlung wurde das Gemisch mit verdünnter Salzsäure angesäuert, mit Wasser verdünnt und zur vollständigen Kristallisation kühl gestellt. Die Umkristallisation des Niederschlags aus Ethanol ergab 1,39 g (89 %) weiße Kristalle mit einem Schmp. von 282° C (Lit.: 282 - 283° C).

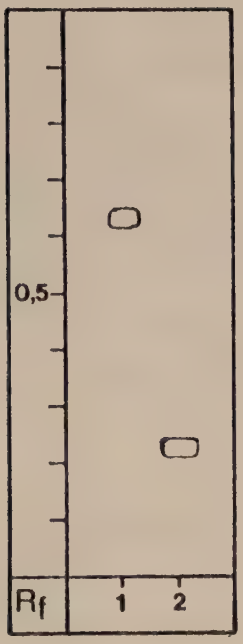


Abb. 59:

DC von 3 und 4

Fließmittel: II

1: 3

2: 4

IR: (cm^{-1}) = 3 480 (OH, frei), 3 200 (OH, assoz.), 1 675 (C=O, Keton)

MS: m/e (rel.Int.) = 286 (100 %, M^+)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 7,3 (d, H_a, J_{ab} = 10 Hz), 7,24 (d, H_c, J_{cb} = 3 Hz), 7,0 (dd, H_b, J_{ba} = 10 Hz, J_{bc} = 3 Hz), 0,67 (s, CH_3)

UV: λmax (lg ε) = 325(3,54), 253(3,96), 220(4,36)

$C_{18}H_{22}O_3$ Ber.: C 75,50 H 7,74
Gef.: C 75,28 H 7,69

3-Benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol (5)

Eine Lösung von 1,36 g (5 mmol) Estradiol (1) in einem Gemisch aus 0,28 g Kaliumhydroxid, 25 ml 90proz. Ethanol und 1,38 g (5,1 mmol) Benzylbromid wurde 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt, gekühlt und der Niederschlag aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Man erhielt 1,62 g (89 %) 5 mit einem Schmp. von 81 - 82° C (Lit.: 82 - 84° C)[41].

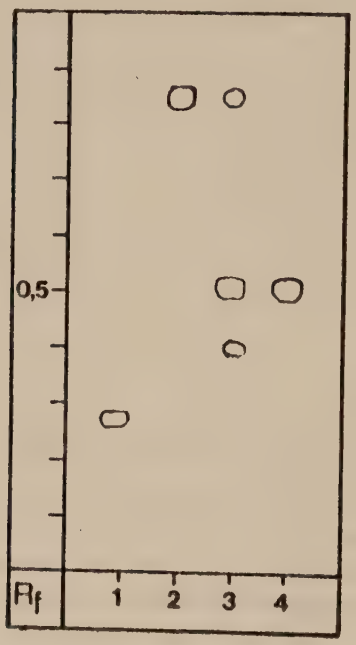


Abb. 60:

DC von 1 und 5

Fließmittel: I

1: 1
2: Benzylbromid
3: 5 vor dem Umkristallisieren
4: 5 nach dem Umkristallisieren

IR: (cm^{-1}) = 3 200 (OH)

MS: m/e (rel.Int.) = 362 (25 %, M^+), 91 (100 %, $C_7H_7^+$)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 7,3 (s, 5H Aromat),
7,1 (d, H_a, J_{ab} = 10 Hz),
6,7 (dd, H_b, J_{ba} = 10 Hz, J_{bc} = 3 Hz),
6,65 (s, H_c), 5,0 (s, O-CH_2-Ar),
4,5 (d, OH), 0,67 (s, CH_3)

41 Chinoin, U.S.P. 2 208 915 (1938), zitiert in C.A. 1941, 137

UV: λmax (lg ε) = 286(3,24), 278(3,29), 216(4,09)

$C_{25}H_{30}O_2$ (362,5) Ber.: C 82,83 H 8,34
Gef.: C 82,56 H 8,30

Umsetzung von 5 in Tetrahydrofuran nach Brown und Barton

0,015 g (0,31 mmol) Natriumhydrid als 50proz. Suspension in Petrolether wurden in 19 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 0,04 g (0,3 mmol) Benzylchlorid versetzt und auf 50° C erwärmt. Unter Rühren wurden 0,1 g (0,28 mmol) 5 in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran innerhalb 30 min zugetropft. Nach weiteren 30 min Rückfluß wurde abgekühlt, mit Eiswasser hydrolysiert und die wäßrige Phase zweimal mit Ether ausgeschüttelt. Die Kontrolle der organischen Phase zeigte, daß keine Umsetzung stattgefunden hatte. Eine Verlängerung der Reaktionszeit und größerer Überschuß an Natriumhydrid und Benzylchlorid brachten bei weiteren Ansätzen keinen Erfolg.

Umsetzung von 5 nach Normant und Cuvigny zum 3,17β-Bis(benzyloxy)-1,3,5(10)-estratrien (6)

Eine Lösung von 1,0 g (2,8 mmol) 5 in 10 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wurde mit 0,15 g (3,1 mmol) Natrimhydrid als 50proz. Suspension in Petrolether 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildete Alkoholatlösung wurde mit 0,38 g (3 mmol) Benzylchlorid versetzt und 6 h auf 60° C erwärmt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen, die wäßrige Phase dreimal mit Ether extrahiert und die über Natriumsulfat getrocknete Etherphase im Vakuum eingedampft. Nach Umkristallisieren des Rückstands aus Methanol/Wasser erhielt man 0,85 g (68 %) 6 in Form weißer Kristalle vom Schmp. 62° C.

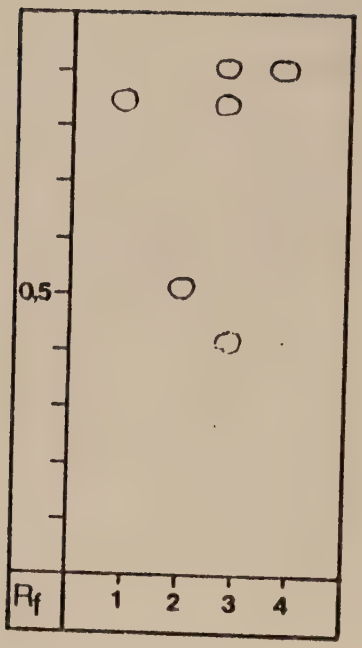


Abb. 61:

DC von 5 und 6

Fließmittel: I

1: Benzylchlorid

2: 5

3: Produkt vor dem Umkristallisieren

4: 6 nach dem Umkristallisieren

MS: m/e (rel.Int.) = 452 (28 %, M^+), 361 (2 %, $M^+ - C_7H_7$), 91 (100 %, $C_7H_7^+$)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 6,7 - 7,5 (13H, aromatisch), 4,43 (s, CH_2, aliphatischer Benzylether), 5,12 (s, CH_2, aromatischer Benzylether), 0,8 (s, CH_3)

UV: λmax (lg ε) = 282(3,33), 276(3,35), 212(4,13)

$C_{32}H_{36}O_2$ (452,6) Ber.: C 84,91 H 8,02
Gef.: C 84,49 H 8,01

3-Benzyloxy-17β-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-6-on (7)

0,6 g (2,1 mmol) 4 wurden mit einer Lösung von 0,15 g Kaliumhydroxid in 15 ml 90%igem Ethanol und 0,38 g (2,2 mmol) Benzylbromid 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt, zur vollständigen Kristallisation kühl gestellt und der Niederschlag aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Man erhielt 0,79 g (89 %) 7 in Form weißer Kristalle vom Schmp. 176° C.

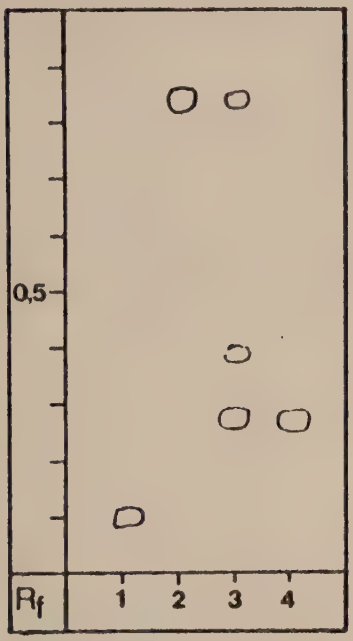


Abb. 62:

DC von 4 und 7

Fließmittel: I

1: 4
2: Benzylbromid
3: 7 vor dem Umkristallisieren
4: 7 nach dem Umkristallisieren

IR: (cm^{-1}) = 3 490 (OH), 1 650 (C=O, Keton)

MS: m/e (rel.Int.) = 376 (11 %, M^+), 91 (100 %, $C_7H_7^+$)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 7,5 - 7,1 (Aromat, 8H), 4,5 (d, OH), 5,1 (s, O-CH_2), 0,64 (s, CH_3)

UV: λmax (lg ε) = 322(3,40), 254(3,86), 222(4,36)

$C_{25}H_{28}O_3$ (376,5) Ber.: C 79,75 H 7,50
Gef.: C 79,45 H 7,49

Umsetzungsversuch von 7 zu 8

0,06 g (1,4 mmol) Natriumhydridsuspension (50%ig) in Petrolether wurden mit 0,5 g (1,3 mmol) 7 in 10 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 0,17 g (1,4 mmol) Benzylchlorid versetzt und 6 h auf 60° C erwärmt. Nach Abkühlen des Ansatzes wurde auf Eis gegossen, mit Ether extrahiert, der Etherextrakt mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum eingedampft. Die chromatographische Isolierung des gewünschten Produkts 8 gelang nicht.

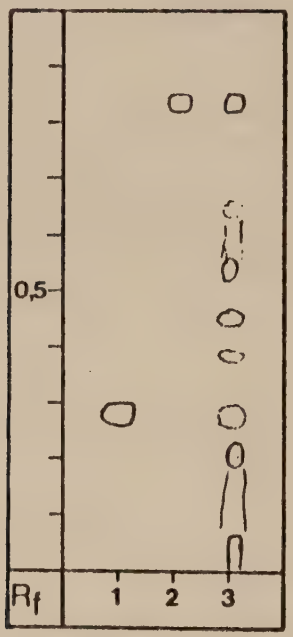


Abb. 63:

DC des Rohprodukts

Fließmittel: I

1: 7
2: Benzylchlorid
3: Reaktionsgemisch

Oxidationsversuche von 6

1) Eine Lösung von 0,1 g (0,22 mmol) 6 in 5 ml Eisessig wurde mit einer Lösung von 0,066 g Chrom(VI)-oxid in einem Gemisch aus 0,08 ml Wasser und 0,5 ml Eisessig 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wurde mit Ether ausgeschüttelt und

die organische Phase mit eiskalter gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutral gewaschen. Der Rückstand des über Magnesiumsulfat getrockneten Etherextrakts wurde durch PSC getrennt. Die Isolierung der gewünschten Verbindung 8 gelang nicht.

2) Das Gemisch einer Lösung von 0,1 g (0,22 mmol) 6 in 5 ml Aceton und einer Lösung von 0,066 g Chrom(VI)-oxid in 5 ml Aceton und 0,1 ml Wasser wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Auch aus diesem Reaktionsgemisch konnte 8 nicht isoliert werden.

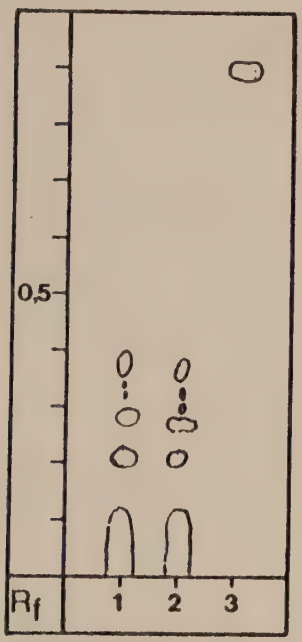


Abb. 64:

DC des Reaktionsansatzes 1) und 2)

Fließmittel: I

1: Reaktionsgemisch 1)
2: Reaktionsgemisch 2)
3: 6

3-Benzyloxy-17β-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-6-onoxim (9)

0,4 g (1,1 mmol) 7 wurden mit 0,4 g Hydroxylaminhydrochlorid und 5 ml Pyridin 12 h bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach Verdünnen mit Wasser wurde viermal mit je 25 ml Ethylacetat ausgeschüttelt und nach Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum einge-

dampft. Nach dem Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser erhielt man 0,4 g (95 %) 9 in Form weißer Kristalle vom Schmp. 196° C.

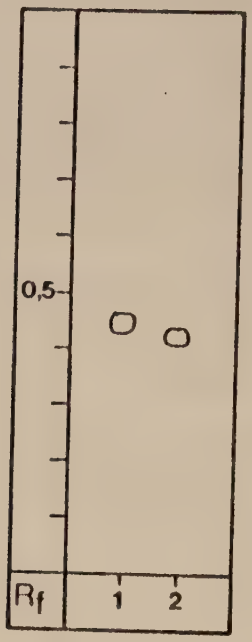


Abb. 65:

DC des Oxims und des Ausgangsprodukts

Fließmittel: II

1: 7
2: 9

IR: (cm^{-1}) = 3 300 (OH)

MS: m/e (rel.Int.) = 391 (22 %, M^+), 374 (23 %, M^+ - OH), 91 (100 %, $C_7H_7^+$)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 7,5 - 7,1 (Aromat, 8H), 5,1 (s, O-CH_2), 4,5 (d, OH), 0,67 (s, CH_3)

UV: λmax (lg ε) = 320(3,40), 253(3,93), 221(4,41)

$C_{25}H_{29}O_3$ (391,5) Ber.: C 76,70 H 7,47 N 3,58
Gef.: C 76,24 H 7,43 N 3,35

Reduktionsversuche von 9

1) Zu 0,015 g (0,38 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden unter Rühren bei 0° C 0,1 g (0,26 mmol) 9 in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran getropft und das Gemisch 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach DC-Kontrolle war keine Umsetzung erfolgt, auch nicht nach Verlängerung der Reaktionszeit, Erhöhung der Temperatur bis zum Rückfluß oder Erhöhung des Lithiumaluminiumhydridüberschusses.

2) Zu einer Lösung von 0,1 g (0,26 mmol) 9 und 1 g Natriumhydroxid in 10 ml 90%igem Ethanol wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 2,8 g Natriumdithionit gegeben. Es trat keine Umsetzung ein, auch nicht nach Erhöhung des Dithionitüberschusses und der Reaktionstemperatur bis zum Sieden.

3) Zu einer siedenden Lösung von 0,1 g (0,26 mmol) 9 in 10 ml wasserfreiem Ethanol wurde 0,2 g Natrium gegeben. Nach Auflösen des Natriums wurde noch 10 min unter Rückfluß erhitzt. Auch hier wurde nach DC-Kontrolle beobachtet, daß keine Umsetzung eingetreten war. Erhöhung der Natriummenge brachte keinen Erfolg.

4) Eine Lösung von 0,1 g (0,26 mmol) 9 in 5 ml 96%igem Ethanol wurde mit 2 g 3%igem Natriumamalgam und 0,5 ml Eisessig so versetzt, daß die Lösung stets sauer blieb. Auch nach weiterer Zugabe Natriumamalgam und Eisessig wurde das Oxim nicht reduziert.

5) 0,1 g (0,26 mmol) 9 wurden mit 3 ml 96%igem Ethanol, 1 ml konz. Ammoniaklösung, 0,2 g Ammoniumacetat und 0,1 g Zink 4 h unter Rückfluß erhitzt. Eine Umsetzung gelang nicht.

Umsetzung von 3 mit Hydroxylaminhydrochlorid

1) 0,1 g (0,27 mmol) 3 wurden mit 0,1 g Hydroxylaminhydrochlorid und 5 ml Pyridin 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit 5 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 25 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phasen über Natriumsul-

fat wurde im Vakuum eingedampft und man erhielt nach Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol/Wasser 0,08 g (91 %) 12 in Form weißer Kristalle vom Schmp. 245 - 247° C.

IR: (cm^{-1}) = 3 380 (OH), 1 720 (C=O, aliphatischer Ester), 1 650 (C=O, Keton)

MS: m/e (rel.Int.) = 328 (100 %, M^+), 286 (15 %, $M^+ - C_2H_2O$)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 7,3 (d, H_a, J_{ab} = 9 Hz), 7,2 (d, H_c, J_{cb} = 3 Hz), 7,0 (dd, H_b, J_{ba} = 9 Hz, J_{bc} = 3 Hz), 4,6 (t, 17-H-C), 2,0 (s, CH_3-CO), 0,78 (s, CH_3, angulär)

UV: λmax (lg ε) = 325(3,40), 253(3,84), 215(4,19)

$C_{20}H_{24}O_4$ (328,4) Ber.: C 73,15 H 7,37
Gef.: C 72,95 H 7,30

2) Eine Lösung von 0,1 g (0,27 mmol) 3 in 10 ml 90proz. Ethanol, 0,1 g Natriumacetat und 0,1 g Hydroxylaminhydrochlorid wurden 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung und Einengen auf das halbe Volumen wurde das Reaktionsprodukt mit Wasser ausgefällt und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Man erhielt 0,88 g (94 %) 13 vom Schmp. 248° C.

IR: (cm^{-1}) = 3 430 (OH), 1 710 (C=O, Ester)

MS: m/e (rel.Int.) = 343 (100 %, M^+), 328 (27 %, $M^+ - CH_3$), 286 (5 %, $M^+ - CH_3$, $- C_2H_2O$)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 10,7 (s, -N=OH), 8,9 (s, OH, phenolisch), 7,1 (d; H_c, J_{cb} = 3 Hz), 6,9 (d, H_a, J_{ab} = 10 Hz), 6,5 (dd, H_b, J_{ba} = 10 Hz, J_{bc} = 3 Hz), 4,5 (t, 17-H-C), 2,0 (s, CH_3-CO), 0,78 (s, CH_3, angulär)

UV: λmax (lg ε) = 306(3,50), 255(3,96), 212(4,29)

$C_{20}H_{25}N_1O_4$ (343,4) Ber.: C 69,95 H 7,34 N 4,08
Gef.: C 69,51 H 7,29 N 3,92

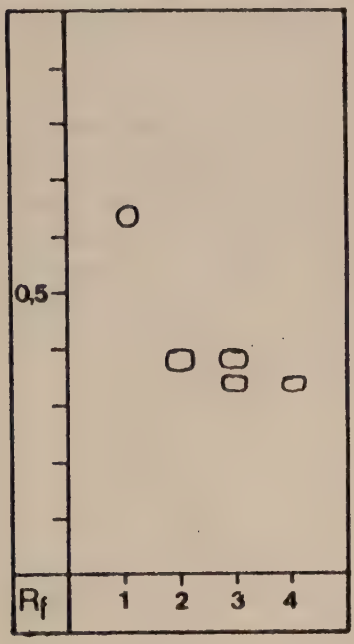


Abb. 66:

DC von 3, 12 und 13

Fließmittel: II

1: 3
2: 12
3: Ansatz 2) nach 12 h
4: Ansatz 2) nach 24 h

Reduktion von 13 zum 6α-Amino-1,3,5(10)-estratrien-3,17β-diol-17β-acetat (14)

Eine Lösung von 1,0 g (2,9 mmol) 13 in 200 ml 96proz. Ethanol wurde mit 5 g Zinkstaub, 100 ml konz. Ammoniaklösung und 10 g Ammoniumacetat 1 1/2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde vom Zink abfiltriert, das Ethanol im Vakuum weitgehend entfernt und dann dreimal mit je 100 ml Ether ausgeschüttet. Der über Natriumsulfat getrocknete Etherextrakt wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit einem Gemisch aus Ethanol, Wasser und Ammoniak (pH 8) umkristallisiert. Man erhielt 0,81 g (85 %) 14 in Form eines weißen Produkts vom Schmp. 241 - 243° C.

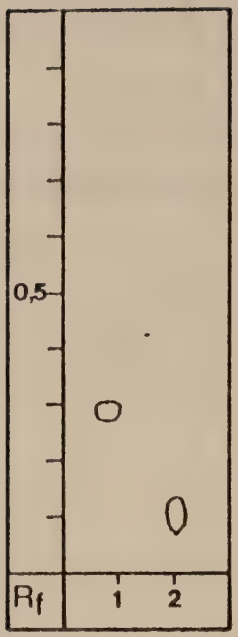


Abb. 67:

DC von 13 und 14

Fließmittel: IV

1: 13

2: 14

IR: (cm^{-1}) = 3 400 (OH), 3 250 (N-H_{as}), 3 210 (N-H_s), 1 710 (C=O, Ester)

MS: m/e (rel.Int.) = 329 (6 %, M^+), 312 (100 %, $M^+ - NH_3$)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 7,1 (d, H_c, J_{cb} = 3 Hz), 7,0 (d, H_a), 6,6 (dd, H_b, J_{ba} = 9 Hz, J_{ba} = 9 Hz, J_{bc} = 3 Hz), 4,7 (t, 17-H-C), 3,8 (dd, 6-H-C, J = 5 Hz, 10 Hz), 2,0 (s, CH_3-CO), 0,78 (s, CH_3, angulär)

UV: λmax (lg ε) = 286(3,25), 282(3,28), 220(3,80), 210(4,04)

CD: λmax (Θ) = 285(-1 485), 243(-3 040)

$C_{20}H_{27}N_1O_3$ (329,4) Ber.: C 72,92 H 8,26 N 4,25
Gef.: C 72,61 H 8,30 N 4,11

Umsetzung von 14 mit Oxiran

1) Eine Lösung von 0,1 g (0,3 mmol) 14 in 10 ml Methanol wurden bei -20° C mit je einigen Tropfen Wasser, Eisessig und 1 ml (19 mmol) Oxiran versetzt und im Autoklaven 14 d bei Raumtemperatur gerührt. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle ergab keine Umsetzung, auch nicht nach mehrtägigem Erhitzen auf 70° C.

2) In gleicher Weise wurden 0,1 g (0,3 mmol) 14, jedoch ohne Zusatz von Essigsäure 14 d mit Oxiran umgesetzt. Der Reaktionsansatz wurde nach Eindampfen im Vakuum schichtchromatographisch getrennt und das 3-(2-Hydroxyethoxy)-6α-bis(2-hydroxyethyl)amino-1,3,5(10)-estratrien-17β-ylacetat (15) isoliert. Aus Ethylacetat/Petrolether 50 - 70° C erhielt man 0,04 g (28 %) 15 in Form eines schlecht kristallisierenden weißen Produkts vom Schmp. 106 - 110° C

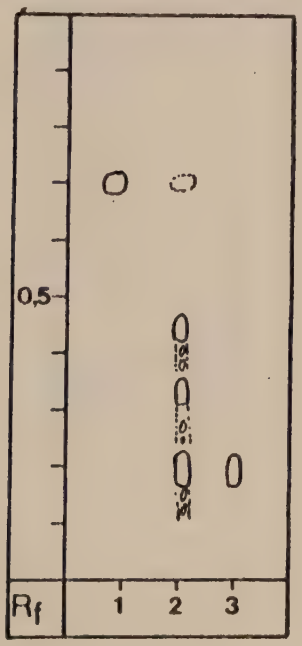


Abb. 68:

DC von 14, 15 und Ansatz 2)

Fließmittel: III

1: 14
2: Reaktionsansatz 2) nach 14 d
3: 15

IR: (cm^{-1}) = 3 300 (OH), 1 720 (C=O, Ester)

MS: m/e (rel.Int.) = 461 (1 %, M^+), 443 (1 %, $M^+ - H_2O$),
430 (8 %, $M^+ - CH_2OH$),
417 (2 %, $M^+ - CH_2{=}CHOH$),
386 (28 %, $M^+ - CH_2{=}CHOH$, $-CH_2OH$),
356 (12 %, $M^+ - HN(CH_2CH_2OH)_2$),
312 ($M^+ - HN(CH_2CH_2OH)_2$, $-CH_2{=}CHOH$)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 7,3 (s, H_c), 72, (d, H_a, J_{ab} = 8 Hz),
6,7 (dd, H_b, J_{ab} = 8 Hz, J_{bc} = 2 Hz),
2,0 (s, CH_3-CO), 0,66 (s, CH_3, angulär)

UV: λmax (lg ε) = 286(3,26), 278(3,30), 218(4,05), 208(4,09)

$C_{26}H_{39}N_1O_6$ (461,6) Ber.: C 67,65 H 8,52 N 3,03
Gef.: C 67,09 H 8,33 N 2,84

Versuch zur Spaltung der Ethergruppierung

Eine Lösung von 0,05 g (0,1 mmol) 15 in 10 ml wasserfreiem Benzol wurde bei -50° C mit Bortribromid versetzt und 12 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Hydrolysieren mit Wasser wurde die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das gewünschte Produkt 16 ließ sich durch PSC nicht isolieren.

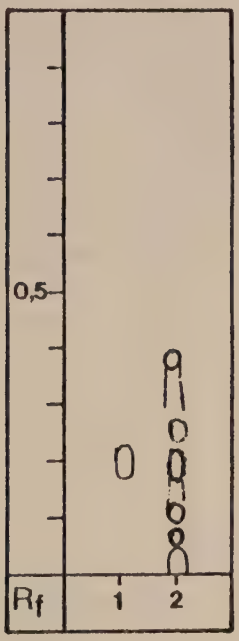


Abb. 69:

DC von 15 und dessen Reaktionsgemisch

Fließmittel: III

1: 15
2: Reaktionsgemisch

6α-Acetamido-1,3,5(10)-estratrien-3,17β-diol-17β-acetat (17)

0,5 g (1,5 mmol) 14 wurden mit 10 ml Acetanhydrid 12 h zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eiswasser hydrolysiert und der Niederschlag aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Man erhielt 0,55 g (97 %) 17 in Form einer weißen, amorphen Festsubstanz vom Schmp. 308 - 311° C.

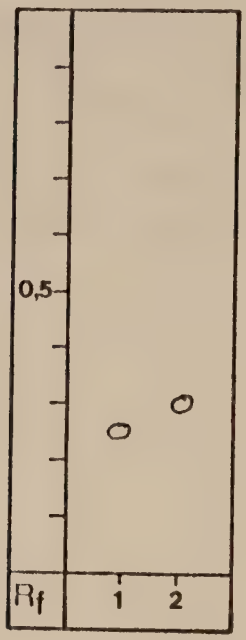


Abb. 70:

DC von 14 und 17

Fließmittel: IV

1: 14
2: 17

IR: (cm^{-1}) = 3 380 (N-H), 3 200 (OH), 1 725 (C=O, Ester)
1 640 (C=O, Amidbande I),
1 540 (N-H, Amidbande II)

MS: m/e (rel.Int.) = 371 (8 %, M^+), 354 (61 %, M^+ - OH),
328 (28 %, M^+ - CH_3CO),
312 (100 %, M^+ - CH_3CONH_2),
270 (8 %, 312 - CH_2=C=O)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 9,1 (s, OH), 8,16 (d, NH),
7,0 (d, H_a, J_{ab} = 9 Hz), 6,6 (s, H_c),
6,5 (dd, H_b, J_{ba} = 9 Hz, J_{bc} = 2 Hz),
5,1 - 4,8 (m, 6-C-H), 4,6 (t, 17-C-H)

UV: λmax (lg ε) = 280(3,28), 218(3,92), 210(4,15)

$C_{22}H_{29}N_1O_4$ (371,5) Ber.: C 71,13 H 7,87 N 3,77
Gef.: C 70,89 H 7,81 N 3,68

6α-Acetamido-3-benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ylacetat (18)

Eine Lösung von 0,4 g (1,1 mmol) 17 in 100 ml wasserfreiem Aceton wurde mit 0,4 g Kaliumcarbonat und 0,2 g (1,2 mmol) Benzylbromid 3 d unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit der gleichen Menge Wasser versetzt, zur Kristallisation kühl gestellt und der Niederschlag aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Man erhielt 0,47 g (94 %) 18 in Form weißer Kristalle vom Schmp. 238° C.

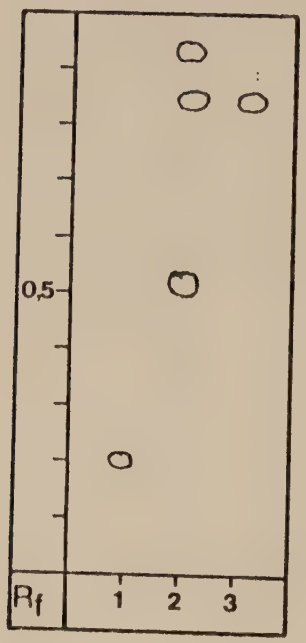


Abb. 71:

DC von 17 und des Reaktionsgemischs bei der Darstellung von 18

Fließmittel: IV

1: 17
2: Reaktionsgemisch
3: 18 nach dem Umkristallisieren

IR: (cm^{-1}) = 3 390 (N-H), 1 720 (C=O, Ester),
1 665 (C=O, Amidbande I),
1 505 (N-H, Amidbande II)

MS: m/e (rel.Int.) = 461 (8 %, M^+), 446 (15 %, $N^+ - CH_3$),
419 (31 %, $M^+ - CH_2{=}C{=}O$),
402 (67 %, $M^+ - CH_3CONH_2$),
360 (12 %, $M^+ - CH_3CONH_2$, $-C_2H_2O$),
355 (25 %, m/e 446 - C_7H_7),
328 (26 %, $M^+ - C_7H_7$, $-C_2H_2O$),
311 (32 %, m/e 402 - C_7H_7),
91 (100 %, $C_7H_7^+$)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 8,28 (d, N-H), 7,5 - 6,9 (8H, aromatisch),
5,09 (s, CH_2, Benzylgruppe),
5,1 - 5,0 (m, 6-H-C),
4,9 - 4,7 (t, 17-H-C),
2,09 (s, $CH_3C{=}O$, Ester),
1,89 (s, $CH_3C{=}O$, Säureamid),
0,78 (s, CH_3, angulär)

UV: λmax (lg ε) = 285(3,20), 279(3,27), 211(4,33)

$C_{29}H_{35}N_1O_4$ (461,6) Ber.: C 75,46 H 7,64 N 3,03
Gef.: C 75,15 H 7,59 N 3,01

6α-Acetamido-3-benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol (19)

0,5 g (1,5 mmol) 18 wurden mit einem Gemisch aus 10 ml 96proz. Ethanol und 1,5 ml 40proz. Natronlauge 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde anschließend in das doppelte Volumen Wasser gegossen und der Niederschlag nach Ansäuern mit verdünnter Salzsäure abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser erhielt man 0,416 g (95 %) 19 in Form einer weißen Festsubstanz vom Schmp. 184 - 187° C.

Zum gleichen Ergebnis führte 2stündiges Erhitzen des Reaktionsansatzes auf 80° C.

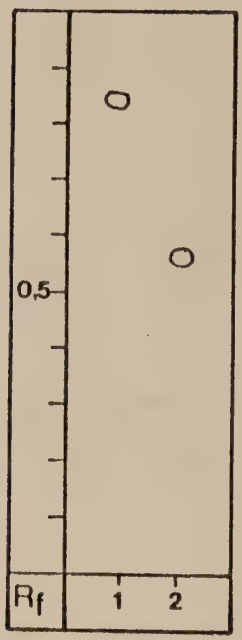


Abb. 72:

DC von 18 und 19

Fließmittel: IV

1: 18
2: 19

IR: (cm^{-1}) = 3 280 (OH und NH), 1 645 (C=O, Amidbande I), 1 545 (N-H, Amidbande II)

MS: m/e (rel.Int.) = 419 (15 %, M^+), 377 (14 %, $M^+ - CH_2=C=O$), 360 (100 %, $N^+ - CH_3CONH_2$), 328 (6 %, $M^+ - C_7H_7$), 285 (70 %, $M^+ - CH_3CO, -C_7H_7$), 271 (18 %, $M^+ - CH_2=C=O, -C_7H_7, -CH_3$), 91 (100 %, $C_7H_7^+$)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 7,9 (d, NH), 7,2 - 6,5 (8H, Aromat), 4,85 (s, CH_2, Benzylgruppe), 4,3 (d, OH), 1,80 (s, $CH_3C=O$, Säureamid 0,64 (s, CH_3, angulär)

UV: λmax (lg ε) = 285(3,22), 278(3,28), 211(4,26)

$C_{27}H_{33}N_1O_3$ (419,6) Ber.: C 77,29 H 7,93 N 3,34
Gef.: C 76,94 H 7,83 N 3,28

Spaltung des Acylamins 18 zum 6α-Amino-3-benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol (20)

1) 0,25 g (0,54 mmol) 18 wurden in 10 ml Ethylenglykol 6 h mit 2,5 g Kaliumhydroxid unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in 50 ml Wasser gegossen, filtriert, der Niederschlag mit Wasser gewaschen und schichtchromatographisch gereinigt. Man erhielt nach dem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser 0,065 g (32 %) 20 in Form einer weißen Substanz vom Schmp. 134 - 137° C.

2) 0,25 g (0,54 mmol) 18 wurden mit einem Gemisch aus 2,5 g Natriumhydroxid in 5 ml Wasser und 10 ml Methanol 6 h im Stahlautoklaven auf 180° C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde wie oben aufgearbeitet und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Man erhielt 0,185 g (91 %) 20 in Form eines weißen Feststoffs vom gleichen Schmelzpunkt. Eine chromatographische Reinigung war nicht erforderlich.

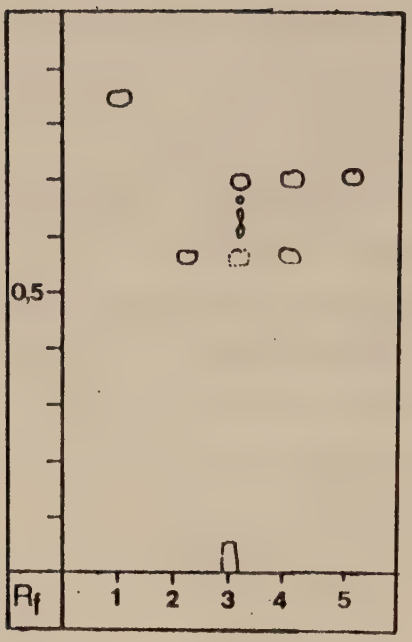


Abb. 73:

DC von 18, 19 und den Reaktionsansätzen bei der Darstellung von 20

Fließmittel: IV

1: 18
2: 19
3: Ansatz 1)
4: Ansatz 2) nach 4 h
5: Ansatz 2) nach 6 h

IR: (cm^{-1}) = 3 380 (OH, NH)

MS: m/e (rel.Int.) = 377 (11 %, M^+), 360 (100 %, $M^+ - NH_3$),
286 (12 %, $M^+ - C_7H_7$),
269 (37 %, $M^+ - NH_3$, $-C_7H_7$),
91 (100 %, $C_7H_7^+$)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 7,3 - 6,5 (8H, aromatisch),
4,9 (s, CH_2, Benzylgruppe),
4,5 - 4,2 (m, 6-H-C), 0,66 (s, CH_3, angulär)

UV: λmax (nm), (lg ε) = 286(3,19), 279(3,24), 225(4,01), 212(4,20)

$C_{25}H_{31}N_1O_2$ (377,5) Ber.: C 79,54 H 8,28 N 3,71
Gef.: C 79,45 H 8,21 N 3,68

6α-Bis(2-hydroxyethyl)amino-3-benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol (21)

Eine Lösung von 1,0 g (2,65 mmol) 20 wurde in 10 ml Methanol gelöst, mit 1 ml Wasser und bei -20° C mit 3 ml (56 mmol) Oxiran versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Autoklaven 14 d bei Raumtemperatur gerührt, anschließend das Reaktionsprodukt mit 50 ml Wasser gefällt und durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt. Man erhielt 0,98 g (79 %) 21 in Form einer weißen Festsubstanz vom Schmp. 82 - 84° C.

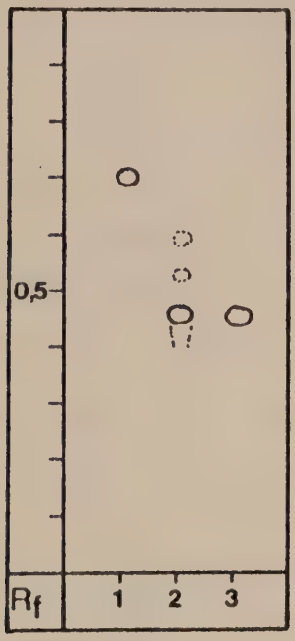


Abb. 74:

DC von 20 und 21

Fließmittel: IV

1: 20
2: Reaktionsgemisch 21
3: 21 nach Reinigung durch PSC

IR: (cm^{-1}) = 3 340 (OH)

MS: m/e (rel.Int.) = 465 (3 %, M^+), 448 (6 %, M^+ - OH),
447 (11 % M^+ - H_2O),
434 (13 %, M^+ - CH_2OH),
403 (30 %, M^+ - CH_2OH, $-CH_2OH$),
377 (98 %, M^+ - CH_2=CHOH, $-CH_2$=CHOH),
360 (100 %, M^+ - $HN(CH_2CH_2OH)_2$),
268 (32 %, m/e 377 - C_7H_7),
269 (63 %, m/e 360 - C_7H_7),
91 (100 %, $C_7H_7^+$)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 7,5 - 7,1 (7H, aromatisch),
6,8 (dd, H_b, J_{ab} = 8 Hz, J_{bc} = 3 Hz),
5,06 (s, CH_2, Benzylgruppe)
4,0 - 3,5 (6H, 17-H-C, 6-H-C, 2xCH_2-O),
2,8 - 2,6 (4H, 2xCH_2-N), 0,75 (s, CH_3, angular)

UV: λmax (nm), (lg ε) = 287(3,19), 278(3,24), 225(4,07), 210(4,22)

$C_{29}H_{39}N_1O_4$ (465,6) Ber.: C 74,81 H 8,44 N 3,01
Gef.: C 74,54 H 8,56 N 3,09

6α-Bis(2-chlorethyl)amino-3-benzyloxy-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol (22)

0,1 g (0,22 mmol) 21 wurden in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und mit 0,1 ml (1,38 mmol) Thionylchlorid bei -10° C versetzt. Nach 18stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand nach Zugabe von Ether im Feinvakuum zur Kristallisation gebracht. Man erhielt 0,098 g (85 %) 22 in Form weißer Kristalle vom Schmp. 108 - 111° C.

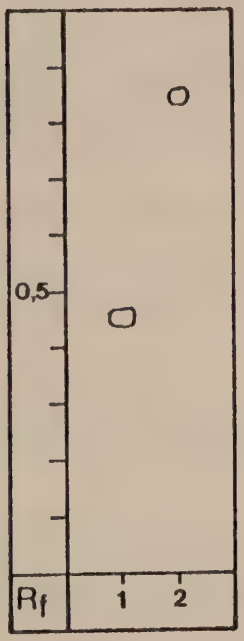


Abb. 75:

DC von 21 und 22

Fließmittel: IV

1: 21
2: 22

IR: (cm^{-1}) = 3 380 (OH), 2 530 (NH^+)

MS/FD-Technik: m/e (rel.Int.) = 503 (0,7 %, $M^+ - 2$), 501 (1 %, M^+),
465 (8 %, $M^+ - HCl$),
360 (100 %, $M^+ - HN(CH_2CH_2Cl)_2$),
91 (2 %, $C_7H_7^+$)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 8,1 (d, H_c, J_{bc} = 3 Hz),
7,8 - 7,2 (m, 5H aromatisch),
7,0 (dd, H_b, J_{bc} = 3 Hz, J_{ab} = 7 Hz),
6,9 (d, H_a, J_{ab} = 7 Hz),
5,3 und 5,26 (2s, CH_2, Benzylgruppe),
4,4 - 3,1 (10H), 0,82 und 0,75 (2s, CH_3, angulär)

UV: λmax (nm), (lg ε) = 286(3,22), 278(3,25), 225(4,03), 210(4,25)

$C_{29}H_{38}Cl_3N_1O_2$ (538,9) Ber.: C 64,62 H 7,10 Cl 19,73 N 2,60
Gef.: C 62,21 H 6,63 Cl 18,13 N 2,61

6α-Bis(2-chlorethyl)amino-1,3,5(10)-estratrien-3,17β-diol (23)

1) Eine Lösung von 0,1 g (0,19 mmol) 22 in 20 ml Methanol wurde mit einigen Tropfen Salzsäure und 0,2 g 10proz. Palladium/Kohle bei Raumtemperatur bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme reduziert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Nachwaschen mit Methanol wurde das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Methylenchlorid zur Kristallisation gebracht. Die erhaltenen Elementaranalysendaten des nicht identifizierten Produkts entsprachen nicht der Lostverbindung 23.

2) Eine Lösung von 0,1 g (0,19 mmol) 22 in 50 ml Ethylacetat wurde in Gegenwart von 0,4 g 10proz. Palladium/Kohle in gleicher Weise reduziert. Die nach Abfiltrieren des Katalysators und Nachwaschen mit Methanol erhaltene Lösung wurde im Vakuum eingedampft und das Produkt nach Lösen des Rückstands in eiskaltem Methanol

mit Eiswasser gefällt. Nach Trocknen des Niederschlags im Vakuum erhielt man 0,05 g (65 %) 23 als Hydrochlorid in Form einer weißen amorphen Substanz vom Schmp. 106 - 108° C.

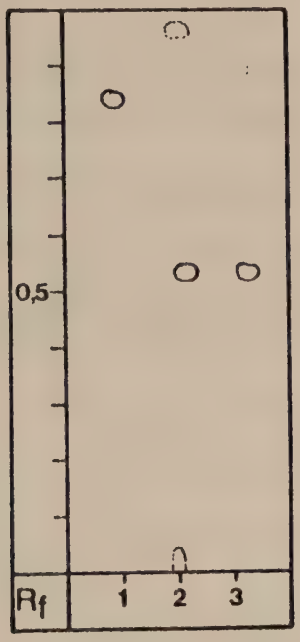


Abb. 76:

DC von 22 und 23

Fließmittel: IV

1: 22
2: Reaktionsansatz 1)
3: 23

IR: (cm^{-1}) = 3 380 (OH)

MS: m/e (rel.Int.) = 270 (100 %, M^+ - $HN(CH_2CH_2Cl)_2$)

^{1}H-NMR: δ(ppm) = 7,0 (d, H_a, J_{ab} = 8 Hz),
6,5 (dd, H_b, J_{ab} = 8 Hz, J_{bc} = 3 Hz),
6,47 (s, H_c), 0,68 (s, CH_3, angulär)

UV: λmax (nm), (lg ε) = 285(3,21), 278(3,24), 225(4,04), 210(4,23)

$C_{22}H_{32}Cl_3N_1O_2$ (448,8) Ber.: C 58,86 H 7,18 Cl 23,70 N 3,12
Gef.: C 58,43 H 7,13 Cl 23,56 N 3,29

Literaturverzeichnis

1 E.S. Newlands, Br.J.Radiol. 51, 756 (1978)

2 E.V. Jensen und H.J. Jacobsen, Recent Prog Horm.Res. 18, 387 (1962)

3 E.V. Jensen, M. Numata, P.J. Brecher und E.R. De Sombre, in: "The Biochemistry of Steroid Hormone Action", Biochem.Soc. Symp. No. 32, London 1970. Herausgeber: R.M.S. Smellic, Acad. Press, London, New York 1971

4 G. Leclerq, J.C. Heuson, Curr.Probl.Cancer 1 (6), 3 (1976)

5 T.A. Connors, Fortschr.Chem.Forsch. 52, 141 (1974)

6 R. Shapiro, Ann.N.Y.Acad.Sci. 163, 624 (1969), ref. in: Chemotherapie von Tumoren. Von W.E.G. Müller, Verlag Chemie, Weinheim 1975

7 S.G. Korenmann, Steroids 13, 163 (1969)

8 K. Ponsold, J. Draffehn und B. Schönecker, Pharmazie 32 (10), 596 (1977)

9 G. Leclerq, J.C. Heuson und M.-C. Deboel, Eur.J.Drug Metabol. Pharmakokin. 1976, 77

10 H. Hamacher, Arch.Pharm. (Weinheim, Germ.), 311, 184 (1978)

11 H. Hamacher, Arzneim.Forsch. 29 (1), 463 (1979)

12 P.D. Edwards, D.L.D. Foster, L.N. Owen und M.J. Poingle, J.chem.Soc., Perkin Trans. 1, 1972, 2397

13 P.D.G. Dean, D. Exley und M.W. Johnson, Steroids 15, 593 (1971)

14 N. Kundu, Steroids 17, 327 (1973)

15 Steroidspektrenatlas, Herausgeber: W. Neudert und H. Röpke, Springerverlag, Berlin 1965

16 E. Müller, B. Zech, R. Heischkeil, H. Fricke und H. Suhr, Justus Liebigs Ann.Chem. 662, 38 (1963)

17 P. Yates und B.L. Shapiro, J.org.Chem. 24, 759 (1958)

18 Ch.A. Brown und D. Barton, Synthesis 1974, 434

19 H. Normant und T. Cuvigny, Bull.Soc.Chim.Fr. 1965, 1866

20 André Rosowsky, in: Heterocyclic Compounds with Three and Four-Membered Rings, Part One. Editor: Arnold Weissberger, Interscience Publishers, John Wiley and Sons, New York, London, Sidney, 1964

21 H. Hamacher und R. Smerdka, nicht publizierte Ergebnisse

22 C.A. Grob und W.A. Goldberg, Helv.Chim.Acta 32, 188 (1949)

23 Methoden der organischen Chemie, Houben Weyl Band 10/I, 1242 und Band 11/I, 495, Herausgeber: E. Müller, Thieme Verlag (1957)

24 The chemistry of the amino group, Edited by S. Pataj Interscience Publishers, John Wiley and Sons (1968), New York, London, Sydney

25 Methoden der organischen Chemie, Houben Weyl Band 6/III, 170, Herausgeber: E. Müller, Thieme Verlag (1965)

26 Org.React. 7, 269 (1953)

27 H.C. Brown, P.M. Weissmann und N.M. Yooh, J.Am.Chem.Soc. 88, 1458 (1966)

28 L.J. Smith und W.M. Schubert, J.Am.Chem.Soc. 70, 2656 (1948)

29 V. Prelog und S. Szpilfogel, Helv.Chim.Acta 28, 178 (1945)

30 H. Goldschmidt und N. Polononowska, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 20, 492 (1887)

31 J.C. Jochims, Monatsh. Chemie 94, 677 (1963)

32 D. Wintersteiner, M. Moore und A.J. Cohen, J.org.Chem. 29, 1325 (1964)

33 E.P. Burrows, St.L. Jones und H.E. Smith, J.org.Chem. 38, 3797 (1973)

34 G. Snatzke und P.C. Ho, Tetrahedron 27, 3645 (1971)

35 F.L. Beton und T.E. Dillon, J.Am.Chem.Soc. 64, 1128 (1942)

36 J.F.W. McOmie und D.E. West, Tetrahedron 24, 2289 (1968)

37 J.F.W. McOmie und D.E. West, Org.Synth. 49, 50 (1969)

38 K. Ponsold und E. Wagner, Z.Chem. 17, 486 (1977)

39 L. Claisen und D.E. Eisleb, Justus Liebigs Ann.Chem. 401, 29 (1913)

40 J. Schmidt-Thomée, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 88, 895 (1955)

41 Chinoin, U.S.P. 2 208 915 (1938), zitiert in C.A. 1941, 137

Lebenslauf

Name:	Eberhard Christ
Geburtstag:	9.10.1950
Geburtsort:	Elgershausen, Kreis Kassel
Eltern:	Karl Christ und Elisabeth Christ, geb. Becker
Beruf des Vaters:	Bankkaufmann
Beruf der Mutter:	Apothekerin

Schulischer Werdegang

Grundschule:	Landgrafenschule Dortmund 1956 - 1960
Gymnasium:	Stadtgymnasium Dortmund 1960 - 1969
Reifeprüfung:	11. Juni 1969

Beruflicher Werdegang

Apothekenpraktikum:	Rats-Apotheke Dortmund-Aplerbeck 1.7.1969 - 31.10.1970
	Stein'sche Apotheke Hofheim/Taunus 1.11.1970 - 30.6.1971
Pharmazeutische Vorprüfung:	5. Juli 1971 in Wiesbaden
Apothekentätigkeit:	September 1971 - Oktober 1972
Studium der Chemie:	Universität Tübingen seit Oktober 1972
Vordiplom Chemie:	21. April 1975

Studium der Pharmazie:	April 1975 - September 1977
1. Abschnitt der pharmazeutischen Prüfung	19. März 1976
2. Abschnitt der pharmazeutischen Prüfung	16. August 1977
Beginn der vorliegenden Arbeit:	September 1977
Abschluß der Arbeit:	März 1981
Wiss. Hilfskraft:	1. April 1978 - 31. Oktober 1980
Wiss. Angestellter:	seit 1. November 1980

Am 27.10.1978 heiratete ich die Apothekerin Maria Hofmann.

Meine akademischen Lehrer außer Herrn Priv.Doz. H. Hamacher waren die Professoren und Dozenten:

H. Auterhoff, K.-A. Kovar, J. Schultz (pharmazeutische Chemie)
E. Graf (pharmazeutische Technologie)
H.P.T. Ammon (Pharmakologie)
E. Reinhard, E. Mechler (Pharmakognosie)
R.E. Bader (Hygiene)
M. Baumann, F. Gönnenwein (Physik)
E. Bayer, E. Breitmaier, G. Gauglitz, G. Häfelinger, M. Hanack,
V. Hoffmann, S. Kemmler-Sack. D. Krug, U. Kunze, E. Lindner,
J.-P. Lorenz, H. Mauser, E. Müller, H. Oberhammer, D. Oelkrug,
H. Pauschmann, G. Pausewang, W. Rüdorff, F. Seelig, J. Strähle,
H. Straub, H. Suhr, W. Zeil (Chemie)